

**Vitamin K<sub>1</sub>-Serumspiegel bei ausgewählten Erkrankungen  
im Vergleich zu gesunden Personen**

**und**

**Humanuntersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Vitamin K<sub>1</sub>**

**D I S S E R T A T I O N**

zur Erlangung des akademischen Grades  
*doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)*

vorgelegt dem Rat der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Dipl. troph. Anja Stein  
geboren am 29. April 1977 in Wippra

Gutachter:

1. Prof. Dr. R. Bitsch, Jena
2. Prof. Dr. G. E. Hein, Jena
3. Prof. Dr. M. Kohlmeier, North Carolina/USA

*Weite Welt und breites Leben,  
langer Jahre redlich Streben,  
stets geforscht, oft gegründet,  
ältestes bewahrt mit Treue,  
freundlich aufgefasst das Neue,  
heiterer Sinn und reine Zwecke:  
Nun, man kommt wohl eine Strecke!*

*Johann Wolfgang Goethe*

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1.	VITAMIN K .....	1
1.2.	VITAMIN K-STOFFWECHSEL .....	2
1.3.	VITAMIN K-ABHÄNGIGE PROTEINE .....	5
1.4.	VITAMIN K-ANTAGONISTEN .....	8
1.5.	BEDARFS- UND STATUSEINSCHÄTZUNG VON VITAMIN K .....	10
1.6.	VITAMIN K- UND OSTEOKALZINSERUMSPIEGEL BEI GESUNDEN PERSONEN .....	12
1.7.	VITAMIN K UND VERSCHIEDENE INTERNISTISCHE ERKRANKUNGEN .....	13
1.7.1.	<i>Osteoporose</i> .....	13
1.7.2.	<i>Renale Osteopathie</i> .....	17
1.7.3.	<i>Rheumatoide Arthritis</i> .....	19
1.7.4.	<i>Kardiologische Erkrankungen</i> .....	20
1.8.	BIOVERFÜGBARKEIT VON VITAMIN K .....	22
<b>2.</b>	<b>ZIELSTELLUNG .....</b>	<b>24</b>
<b>3.</b>	<b>ANALYTISCHE UND STATISTISCHE METHODEN.....</b>	<b>26</b>
3.1.	BESTIMMUNG VON VITAMIN K <sub>1</sub> IM HUMANSERUM .....	26
3.1.1.	<i>Chemikalien und Geräte</i> .....	26
3.1.2.	<i>Probenvorbereitung</i> .....	26
3.1.3.	<i>RP-HPLC-Messverfahren und Konzentrationsberechnung</i> .....	27
3.1.4.	<i>Charakteristika zur Methodvalidierung</i> .....	27
3.2.	BESTIMMUNG VON OSTEOKALZIN MITTELS ENZYMIMMUNOASSAY .....	30
3.3.	BESTIMMUNG SONSTIGER PARAMETER .....	30
3.4.	STATISTISCHE METHODEN .....	32
3.5.	PHARMAKOKINETISCHE METHODEN .....	33
<b>4.</b>	<b>AUFGABENTEIL I: MESSUNG DES VITAMIN K-SERUMSPIEGELS BEI AUSGEWÄHLTEN INTERNISTISCHEN ERKRANKUNGEN IM VERGLEICH ZU GESUNDEN PERSONEN .....</b>	<b>34</b>
4.1.	KONTROLLPERSONEN .....	34
4.2.	OSTEOPOROSEPATIENTEN .....	35
4.3.	PATIENTEN MIT RENALER OSTEOPATHIE .....	36
4.4.	PATIENTEN MIT RHEUMATOIDER ARTHRITIS .....	37
4.5.	PATIENTEN MIT KARDIOLOGISCHEN ERKRANKUNGEN .....	37
<b>5.</b>	<b>AUFGABENTEIL II: UNTERSUCHUNGEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT VON VITAMIN K .....</b>	<b>39</b>
5.1.	BEDEUTUNG UND BEWERTUNG VON PHARMAKOKINETIK .....	39
5.2.	EIN-PROBAND-VERSUCH .....	40
5.3.	UNTERSUCHUNGEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT VON VITAMIN K DES LEBENSMITTELS SPINAT, ORAL APPLIZIERBARER PHARMAKA (KAPSEL, TROPFEN) UND INTRAMUSKULÄRE INJEKTION .....	41
5.3.1.	<i>Prüfsubstanzen</i> .....	41
5.3.2.	<i>Probandenauswahl</i> .....	42
5.3.3.	<i>Studienablauf</i> .....	43

<b>6.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>45</b>
6.1.	ERGEBNISSE I	45
6.1.1.	Kontrollpersonen	45
6.1.2.	Osteoporosepatienten	49
6.1.3.	Patienten mit Renaler Osteopathie	54
6.1.4.	Patienten mit Rheumatoider Arthritis	57
6.1.5.	Patienten mit Kardiologischen Erkrankungen	59
6.2.	ERGEBNISSE II	62
6.2.1.	Ergebnisse zum Ein-Proband-Versuch	62
6.2.2.	Ergebnisse der Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Vitamin K des Lebensmittels Spinat, oral applizierbarer Pharmaka (Kapsel, Tropfen) und intramuskulärer Injektion	63
<b>7.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>74</b>
7.1.	DISKUSSION I	74
7.1.1.	Kontrollpersonen	74
7.1.2.	Osteoporosepatienten	76
7.1.3.	Patienten mit Renaler Osteopathie	77
7.1.4.	Patienten mit Rheumatoider Arthritis	78
7.1.5.	Patienten mit Kardiologischen Erkrankungen	79
7.2.	DISKUSSION II	80
<b>8.</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b>	<b>83</b>
8.1.	SCHLUSSFOLGERUNG I	83
8.2.	SCHLUSSFOLGERUNG II	87
<b>9.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>88</b>
<b>10.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>92</b>
<b>11.</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>101</b>
<b>12.</b>	<b>SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG</b>	<b>102</b>
<b>13.</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>103</b>
<b>14.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>104</b>

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: STRUKTURFORMEL VON VITAMIN K UND STRUKTURELLE VARIANTEN NACH BÄSSLER .....	1
ABBILDUNG 2: VITAMIN K-ABHÄNGIGE KARBOXYLIERUNGSREAKTION .....	6
ABBILDUNG 3: BLUTGERINNUNGSKASKADE .....	8
ABBILDUNG 4: STRUKTURFORMELN VON CUMALIN, CUMARIN, CUMARON UND WARFARIN .....	9
ABBILDUNG 5: BLOCKADE DES VITAMIN K-ZYKLUS DURCH VITAMIN K-ANTAGONISTEN .....	9
ABBILDUNG 6: PROBENVORBEREITUNGSSHEMA ZUR BESTIMMUNG VON VITAMIN K <sub>1</sub> IM HUMANSERUM.....	26
ABBILDUNG 7: AUFBAU DER HPLC-ANLAGE ZUR MESSUNG VON PHYLLOCHINON .....	27
ABBILDUNG 8: PROZENTUALE ABWEICHUNG DER ERGEBNISSE DES RHEUMALABORS (JENA) VOM MITTELWERT DES KEQAS VON NOVEMBER 2000 BIS MÄRZ 2004 .....	29
ABBILDUNG 9: ALTERSVERTEILUNG DER NORMALPERSONEN.....	34
ABBILDUNG 10: PHYLLOCHINON-KAPSELN VON MEDPHANO .....	40
ABBILDUNG 11: VERWENDETE PRÜFSUBSTANZEN UND IHRE INHALTSSTOFFE .....	41
ABBILDUNG 12: ZEITLICHER VERSUCHSPLAN DER STUDIE .....	43
ABBILDUNG 13: ANSTIEG DER VITAMIN K-SERUMKONZENTRATION MIT DEM ALTER BEI DEN NP.....	45
ABBILDUNG 14: ANSTIEG DER VITAMIN K-SERUMKONZENTRATION MIT DEM ALTER BEI GESUNDEN MÄNNERN UND FRAUEN .....	45
ABBILDUNG 15: KORRELATIONEN DER SERUMLIPIDE MIT DER VITAMIN K-SERUMKONZENTRATION UND DER ALTER BEI DEN NP .....	46
ABBILDUNG 16: KONSTANTER UOC%-SERUM-SPIEGEL IM ALTER BEI DEN NP.....	46
ABBILDUNG 17: SERUMSPIEGEL VON OC <sub>GES</sub> , OC UND UOC IN VERSCHIEDENEN ALTERSDEKADEN BEI DEN NP .....	46
ABBILDUNG 18: SERUMKONZENTRATIONEN DER OSTEOKALZINFORMEN IN DEN JEWELIGEN ALTERSDEKADEN BEI GESUNDEN MÄNNERN UND FRAUEN .....	47
ABBILDUNG 19: UNTERSCHIEDE FÜR DIE OSTEOKALZINFORMEN ZWISCHEN JÜNGEREN MÄNNERN UND JÜNGEREN FRAUEN .....	48
ABBILDUNG 20: UNTERSCHIEDE FÜR DIE OSTEOKALZINFORMEN ZWISCHEN JÜNGEREN UND ÄLTEREN FRAUEN .....	48
ABBILDUNG 21: KORRELATION DES VITAMIN K-SERUMSPIEGELS MIT TG BEI DEN OP- PATIENTEN..	49
ABBILDUNG 22: KORRELATION DES VITAMIN K-SERUMSPIEGELS MIT UOC% BEI DEN OP-PATIENTEN .....	49
ABBILDUNG 23: KORRELATIONEN DES VITAMIN K-SERUMSPIEGELS BEI OP-SUBGRUPPEN.....	51
ABBILDUNG 24: KORRELATIONEN DER VITAMIN K-SERUMKONZENTRATION BEI WEIBLICHEN OP-FRAUEN .....	51
ABBILDUNG 25: SIGNIFIKANTE UNTERSCHIEDE ZWISCHEN PRÄ- UND POSTMENOPAUSALEN OP-PATIENTEN .....	51
ABBILDUNG 26: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN OP-PATIENTEN UND NP.....	52
ABBILDUNG 27: KORRELATION ZWISCHEN ALTER UND VITAMIN K-SERUMSPIEGEL BEI ROP-PATIENTEN .....	54
ABBILDUNG 28: KORRELATIONEN DES VITAMIN K-SERUMSPIEGELS MIT DER OC.S/BS UND MIT DER ES/BS% IN DER ROP-GESAMTPOPULATION.....	55
ABBILDUNG 29: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN NP UND ROP-PATIENTEN .....	55
ABBILDUNG 30: VERGLEICH DES VITAMIN K-, OC- UND UOC-SERUMSPIEGELS IM ALTER BEI NP UND ROP-PATIENTEN .....	56
ABBILDUNG 31: KORRELATIONEN BEI DEN RA-PATIENTEN .....	57
ABBILDUNG 32: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN NP UND RA-PATIENTEN .....	58
ABBILDUNG 33: UNTERSCHIEDE IM VITAMIN K-SERUMSPIEGEL ZWISCHEN MÄNNLICHEN UND WEIBLICHEN NP UND RA-PATIENTEN .....	58
ABBILDUNG 34: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN JÜNGEREN NP UND RA-PATIENTEN .....	59
ABBILDUNG 35: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN ÄLTEREN NP UND RA-PATIENTEN .....	59
ABBILDUNG 36: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN KAP-GRUPPEN .....	60
ABBILDUNG 37: KORRELATIONEN VON VITAMIN K ZU OC UND UOC% BEI DEN KAP.....	60

ABBILDUNG 38: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN NP UND KAP .....	61
ABBILDUNG 39: KONZENTRATIONS-ZEIT-VERLAUF VON VITAMIN K, OC UND UCOC DES EIN- PROBAND-VERSUCHES.....	63
ABBILDUNG 40: TAGESPROFIL (9H) VON VITAMIN K, OC UND UCOC .....	63
ABBILDUNG 41: UNTERSCHIEDE DES VITAMIN K-SERUMSPIEGELS ZWISCHEN A, E, S0, K0, T0 UND I0 .....	64
ABBILDUNG 42: OC- UND UCOC- SERUMSPIEGEL DER A, E, S0, K0, T0 UND I0.....	65
ABBILDUNG 43: SERUMLIPIDSPIEGEL DER A, E, S0, K0, T0 UND I0.....	65
ABBILDUNG 44: DARSTELLUNG DER KONZENTRATIONS-ZEIT-VERLÄUFE VON VITAMIN K <sub>1</sub> , OC UND UCOC ALS MITTELWERTKURVE NACH ORALEM VERZEHR VON 526 G RAHMSPINAT .....	66
ABBILDUNG 45: DARSTELLUNG DER KONZENTRATIONS-ZEIT-VERLÄUFE VON VITAMIN K <sub>1</sub> , OC UND UCOC ALS MITTELWERTKURVE NACH ORALER APPLIKATION VON 5 PHYLLOCHINON-KAPSELN .....	67
ABBILDUNG 46: DARSTELLUNG DER KONZENTRATIONS-ZEIT-VERLÄUFE VON VITAMIN K <sub>1</sub> , OC UND UCOC ALS MITTELWERTKURVE NACH ORALER APPLIKATION ON 50 µL PHYLLOCHINON- TROPFEN.....	68
ABBILDUNG 47: DARSTELLUNG DER KONZENTRATIONS-ZEIT-VERLÄUFE VON VITAMIN K <sub>1</sub> , OC UND UCOC ALS MITTELWERTKURVE NACH I.M. INJEKTION VON 100 µL KONAKIONLÖSUNG .....	69
ABBILDUNG 48: KONZENTRATIONS-ZEIT-VERLÄUFE VON VITAMIN K DER VIER PRÜFSUBSTANZEN .	70
ABBILDUNG 49: LOG-LIN-DARSTELLUNG DER KONZENTRATIONS-ZEIT-VERLÄUFE VON VITAMIN K DER VIER PRÜFSUBSTANZEN .....	71
ABBILDUNG 50: VITAMIN K-SERUMSPIEGEL DER GEMESSENEN POPULATIONEN.....	88
ABBILDUNG 51: SERUMSPIEGEL DER OSTEOKALZINFORMEN DER GEMESSENEN POPULATIONEN .....	89
ABBILDUNG 52: KONZENTRATIONS-ZEIT-VERLÄUFE VON VITAMIN K NACH ORALEM VERZEHR VON 526 G RAHMSPINAT .....	133
ABBILDUNG 53: KONZENTRATIONS-ZEIT-VERLÄUFE VON OC NACH ORALEM VERZEHR VON 526 G RAHMSPINAT .....	134
ABBILDUNG 54: KONZENTRATIONS-ZEIT-VERLÄUFE VON UCOC NACH ORALEM VERZEHR VON 526 G RAHMSPINAT .....	135
ABBILDUNG 55: KONZENTRATIONS-ZEIT-VERLÄUFE VON VITAMIN K NACH ORALER APPLIKATION VON 5 PHYLLOCHINON-KAPSELN .....	136
ABBILDUNG 56: KONZENTRATIONS-ZEIT-VERLÄUFE VON OC NACH ORALER APPLIKATION VON 5 PHYLLOCHINON-KAPSELN .....	137
ABBILDUNG 57: KONZENTRATIONS-ZEIT-VERLÄUFE VON UCOC NACH ORALER APPLIKATION VON 5 PHYLLOCHINON-KAPSELN .....	138
ABBILDUNG 58: KONZENTRATIONS-ZEIT-VERLÄUFE VON VITAMIN K NACH ORALER APPLIKATION VON 50 µL PHYLLOCHINON-TROPFEN .....	139
ABBILDUNG 59: KONZ.-ZEIT-VERLÄUFE VON OC NACH ORALER APPLIKATION VON 50 µL PHYLLOCHINON-TROPFEN .....	140
ABBILDUNG 60: KONZENTRATIONS-ZEIT-VERLÄUFE VON UCOC NACH ORALER APPLIKATION VON 50 µL PHYLLOCHINON-TROPFEN .....	141
ABBILDUNG 61: KONZENTRATIONS-ZEIT-VERLÄUFE VON VITAMIN K NACH I.M. INJEKTION VON 100 µL KONAKIONLÖSUNG .....	142
ABBILDUNG 62: KONZ.-ZEIT-VERLÄUFE VON OC NACH I.M. INJEKTION VON 100 µL KONAKIONLÖSUNG .....	143
ABBILDUNG 63: KONZENTRATIONS-ZEIT-VERLÄUFE VON UCOC NACH I.M. INJEKTION VON 100 µL KONAKIONLÖSUNG .....	144

## TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: ADEQUATE INTAKES FÜR VITAMIN K <sub>1</sub> .....	11
TABELLE 2: Einteilung der OP nach Knochenturnover.....	13
TABELLE 3: EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN ZUM VITAMIN K-SERUMSPIEGEL UND KNOCHENSTATUS ..	14
TABELLE 4: EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN ZU VITAMIN K, uOC-SERUMSPIEGEL UND KNOCHENSTATUS .....	15
TABELLE 5: KLASSIFIKATION DER ROP .....	17
TABELLE 6: STUDIEN ZUR MEDIKATION MIT VITAMIN K-ANTAGONISTEN UND DEREN WIRKUNG AUF DEN .....	21
TABELLE 7: INTRA- UND INTERASSAYVARIANZ DER HPLC-BESTIMMUNGSMETHODE VON VITAMIN K <sub>1</sub> .....	28
TABELLE 8: ERGEBNISSE VON WIEDERFINDUNGSVERSUCHEN DER VITAMIN K- BESTIMMUNGSMETHODE .....	29
TABELLE 9: BESTIMMUNGSMETHODEN UND REFERENZWERTE DER IM ROUTINELABOR DES KLINIKUMS DER FSU-JENA GEMESSENEN PARAMETER .....	31
TABELLE 10: BESCHREIBUNG DER NORMALPERSONEN .....	34
TABELLE 11: Einteilung der NP in Altersdekaden .....	35
TABELLE 12: Einteilung der OP-Patienten nach Knochenturnover .....	36
TABELLE 13: BESCHREIBUNG DER ROP-PATIENTEN .....	36
TABELLE 14: BESCHREIBUNG DER RA-PATIENTEN.....	37
TABELLE 15: Einteilung der KAP nach Medikation.....	38
TABELLE 16: ANTHROPOMETRISCHE CHARAKTERISTIKA DER PROBANDEN .....	43
TABELLE 17: VERGLEICH ZWISCHEN ÄLTEREN (A) UND JÜNGEREN (J) PROBANDEN.....	43
TABELLE 18: MITTELWERTE ± SD FÜR DIE NP .....	45
TABELLE 19: MITTELWERTE ± SD FÜR JÜNGERE (J) UND ÄLTERE (A) MÄNNER UND FRAUEN .....	47
TABELLE 20: MITTELWERTE ± SD FÜR PRÄ- (J) UND POSTMENOPAUSALE FRAUEN (PMF).....	48
TABELLE 21: MITTELWERTE ± SD ALLER GEMESSENER SERUMPARAMETER DER OP-PATIENTEN.....	50
TABELLE 22: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN NP UND DEN OP-SUBGRUPPEN.....	53
TABELLE 23: MITTELWERTE ± SD DER GEMESSENEN SERUMPARAMETER DER ROP-PATIENTEN .....	54
TABELLE 24: MITTELWERTE ± SD FÜR DIE RA-PATIENTEN .....	57
TABELLE 25: MITTELWERTE ± SD FÜR DIE KAP .....	59
TABELLE 26: MITTELWERTE ± SD FÜR DIE KAP-GRUPPEN .....	61
TABELLE 27: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN NP UND KAP-GRUPPEN .....	62
TABELLE 28: GEMESSENE SERUMKONZENTRATIONEN .....	63
TABELLE 29: SERUMKONZENTRATIONEN ZUR ANFANGSUNTERSUCHUNG (A).....	64
TABELLE 30: T <sub>MAX</sub> UND C <sub>MAX</sub> VON VITAMIN K UND OC SOWIE T <sub>MIN</sub> UND C <sub>MIN</sub> VON uOC DER VIER VERSUCHE.....	72
TABELLE 31: PHARMAKOKINETISCHE PARAMETER DER KONZENTRATIONS-ZEIT-VERLÄUFE VON VITAMIN K DER PRÜFSUBSTANZEN .....	72
TABELLE 32: RELATIVE BIOVERFÜGBARKEIT VON VITAMIN K .....	73
TABELLE 33: REFERENZBEREICHE VON VITAMIN K, OC UND uOC FÜR GESUNDE MÄNNER .....	84
TABELLE 34: REFERENZBEREICHE VON VITAMIN K, OC UND uOC FÜR GESUNDE FRAUEN .....	84
TABELLE 35: VITAMIN K- UND OC-SERUMSPIEGEL BEI GESUNDEN PERSONEN .....	104
TABELLE 36: EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN ZUR VITAMIN K-AUFNAHME UND KNOCHENSTATUS ....	106
TABELLE 37: INTERVENTIONSSTUDIEN ZUR VITAMIN K-SUPPLEMENTATION, uOC, BMD UND FRAKTURRATE .....	107
TABELLE 38: MITTELWERTE ± SD DER KNOCHENHISTOMORPHOMETRISCHEN PARAMETER SOWIE DER BMD DER OP-GESAMTPOPULATION SOWIE DER OP-SUBGRUPPEN .....	110
TABELLE 39: MITTELWERTE ± SD DER HISTOMORPHOMETRISCHEN PARAMETER SOWIE DER BMD DER ROP-PATIENTEN .....	111
TABELLE 40: MITTELWERTE ± SD VON KREA <sub>U</sub> , PYD UND DPD DER ROP-PATIENTEN .....	111
TABELLE 41: MESSERGEBNISSE NP.....	112
TABELLE 42: MESSERGEBNISSE DER OP-PATIENTEN.....	115
TABELLE 43: MESSERGEBNISSE DER ROP-PATIENTEN .....	119



TABELLE 44: MESSERGEBNISSE DER RA-PATIENTEN .....	121
TABELLE 45: MESSERGEBNISSE DER KAP .....	122
TABELLE 46: GEMESSENE SERUMKONZENTRATIONEN VON VITAMIN K <sub>1</sub> NACH ORALEM VERZEHR VON 526 G RAHMSPINAT .....	124
TABELLE 47: GEMESSENE SERUMKONZENTRATIONEN VON OC NACH ORALEM VERZEHR VON 526 G RAHMSPINAT .....	124
TABELLE 48: GEMESSENE SERUMKONZENTRATIONEN VON UCOC NACH ORALEM VERZEHR VON 526 G RAHMSPINAT .....	124
TABELLE 49: GEMESSENE SERUMKONZENTRATIONEN VON VITAMIN K <sub>1</sub> NACH ORALER APPLIKATION VON 5 PHYLLOCHINON-KAPSELN .....	125
TABELLE 50: GEMESSENE SERUMKONZENTRATIONEN VON OC NACH ORALER APPLIKATION VON 5 PHYLLOCHINON-KAPSELN .....	125
TABELLE 51: GEMESSENE SERUMKONZENTRATIONEN VON UCOC NACH ORALER APPLIKATION VON 5 PHYLLOCHINON-KAPSELN .....	125
TABELLE 52: GEMESSENE SERUMKONZENTRATIONEN VON VITAMIN K <sub>1</sub> NACH ORALER APPLIKATION VON 50 µL PHYLLOCHINON-TROPFEN .....	126
TABELLE 53: GEMESSENE SERUMKONZENTRATIONEN VON OC NACH ORALER APPLIKATION VON 50 µL PHYLLOCHINON-TROPFEN .....	126
TABELLE 54: GEMESSENE SERUMKONZENTRATIONEN VON UCOC NACH ORALER APPLIKATION VON 50 µL PHYLLOCHINON-TROPFEN .....	126
TABELLE 55: GEMESSENE SERUMKONZENTRATIONEN VON VITAMIN K <sub>1</sub> NACH I.M. INJEKTION VON 100 µL KONAKIONLÖSUNG .....	127
TABELLE 56: GEMESSENE SERUMKONZENTRATIONEN VON OC NACH I.M. INJEKTION VON 100 µL KONAKIONLÖSUNG .....	127
TABELLE 57: GEMESSENE SERUMKONZENTRATIONEN VON UCOC NACH I.M. INJEKTION VON 100 µL KONAKIONLÖSUNG .....	127
TABELLE 58: SERUMKONZENTRATIONEN VERSCHIEDENER PARAMETER ZUR E DER PROBANDEN ....	128
TABELLE 59: KONZENTRATIONEN DER SERUMLIPIDE ALLER PROBANDEN ZUM ZEITPUNKT T <sub>0</sub> DES RAHMSPINATVERSUCHES .....	128
TABELLE 60: KONZENTRATIONEN DER SERUMLIPIDE ALLER PROBANDEN ZUM ZEITPUNKT T <sub>0</sub> DES KAPSELVERSUCHES .....	128
TABELLE 61: KONZENTRATIONEN DER SERUMLIPIDE ALLER PROBANDEN ZUM ZEITPUNKT T <sub>0</sub> DES TROPFENVERSUCHES .....	129
TABELLE 62: KONZENTRATIONEN DER SERUMLIPIDE ALLER PROBANDEN ZUM ZEITPUNKT T <sub>0</sub> DES INJEKTIONSVERSUCHES .....	129
TABELLE 63: VITAMIN K <sub>1</sub> T <sub>MAX</sub> UND C <sub>MAX</sub> AUSWERTUNG ALLER PRÜFSUBSTANZEN .....	129
TABELLE 64: OC- UND UCOC- AUSWERTUNG VON T <sub>MAX/MIN</sub> UND C <sub>MAX/MIN</sub> NACH ORALEM VERZEHR VON 526 G RAHMSPINAT .....	130
TABELLE 65: OC- UND UCOC- AUSWERTUNG VON T <sub>MAX/MIN</sub> UND C <sub>MAX/MIN</sub> NACH ORALER APPLIKATION VON 5 PHYLLOCHINON-KAPSELN .....	130
TABELLE 66: OC- UND UCOC- AUSWERTUNG VON T <sub>MAX/MIN</sub> UND C <sub>MAX/MIN</sub> NACH ORALER APPLIKATION VON 50 µL PHYLLOCHINON-TROPFEN .....	130
TABELLE 67: OC- UND UCOC- AUSWERTUNG VON T <sub>MAX/MIN</sub> UND C <sub>MAX/MIN</sub> NACH I.M. INJEKTION VON 100 µL KONKAKIONLÖSUNG .....	131
TABELLE 68: PHARMAKOKINETISCHE PARAMETER VON VITAMIN K IM SERUM NACH ORALEM VERZEHR VON 526 G RAHMSPINAT .....	131
TABELLE 69: PHARMAKOKINETISCHE PARAMETER VON VITAMIN K IM SERUM NACH ORALER APPLIKATION VON 5 PHYLLOCHINON-KAPSELN .....	131
TABELLE 70: PHARMAKOKINETISCHE PARAMETER VON VITAMIN K IM SERUM NACH ORALER APPLIKATION VON 50 µL PHYLLOCHINON-TROPFEN .....	132
TABELLE 71: PHARMAKOKINETISCHE PARAMETER VON VITAMIN K IM SERUM NACH I.M. INJEKTION VON 100 µL KONAKIONLÖSUNG .....	132

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A	-	Anfangsuntersuchung
APH	-	Alkalische Phosphatase
ASS	-	Acetylsalicylsäure
AUC	-	Area Under the Curve
BFR	-	Bone Formation Rate; Knochenbildungsrate
BGP	-	Bone Gla Protein (Osteokalzin)
BLD	-	Below Limit of Detection
BMD	-	Bone Mineral Density; Knochenmineraldichte
BMD <sub>L</sub>	-	Knochendichte der Lendenwirbelsäule (L1 - L4)
BMD <sub>N</sub>	-	Knochendichte des proximalen Femur – Neck (Hals)
BMD <sub>T</sub>	-	Knochendichte des proximalen Femur – Trochanter (Rollhügel)
BS	-	Bone Surface; Knochenoberfläche
CI	-	Konfidenzintervall
CNI	-	Chronische Niereninsuffizienz
CV	-	Variationskoeffizient
DPD	-	Desoxypyridinolin
E	-	Enduntersuchung
ELISA	-	Enzyme linked immunosorbent assay
EPIDOS	-	Epidemiologie de l'Osteoporose
EPOS	-	European Prospective Osteoporosis Study
ES	-	Erosionsoberfläche
EVOS	-	European Vertebral Osteoporosis Study
F	-	feminin; weiblich
FT	-	Falithrom
HDL	-	High Density Lipoprotein
HPT	-	Hyperparathyreoidismus
HTO	-	High Turnover Osteoporose
I	-	Injektionsversuch
I0	-	Beginn des Injektionsversuches (0. Stunde)
K	-	Kapselversuch
K0	-	Beginn des Kapselversuches (0. Stunde)
KAP	-	Patienten mit kardiologischen Erkrankungen
Krea <sub>S</sub>	-	Konzentration von Kreatinin im Serum
Krea <sub>U</sub>	-	Konzentration von Kreatinin im Urin
LDL	-	Low Density Lipoprotein
LTO	-	Low Turnover Osteoporose
M	-	maskulin; männlich
MAR	-	Mineralappositionsrate
MGP	-	Matrix Gla Protein
MS	-	mineralizing surface; Mineralisationsoberfläche
na	-	nicht anwendbar
nb	-	nicht bestimmt/gemessen
NHANES	-	National Health and Nutrition Examination Survey
NMH	-	Niedermolekulare Heparine
NP	-	Normalpersonen; gesunde Personen; Vergleichskollektiv
n	-	Anzahl
n. s.	-	nicht signifikant
NTO	-	Normal Turnover Osteoporose
NTx	-	Nierentransplantiert
Ob.S	-	Osteoblastenbesetzte Oberfläche
OC	-	karboxyliertes Osteokalzin (Gla-OC)
OC <sub>ges</sub>	-	Gesamtosteokalzin (Summe von OC und ucOC)
Oc.S	-	Osteoklastenbesetzte Oberfläche
OP	-	Osteoporose

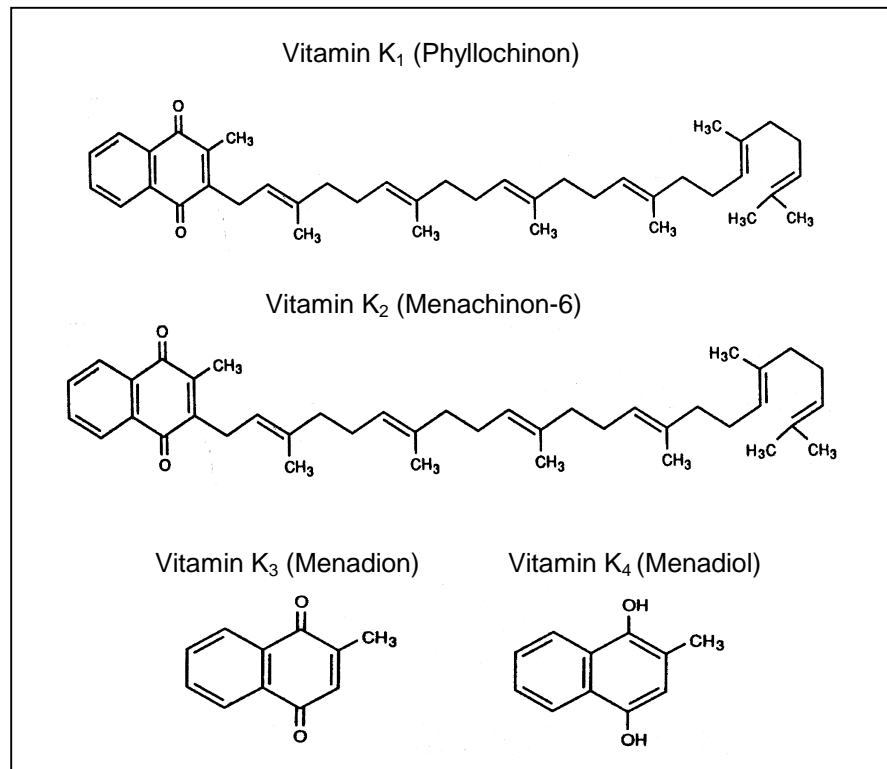
## Verzeichnisse

OS	-	Osteoid Surface, Osteiodoberfläche
p	-	p-Wert der statistischen Signifikanz
PTH	-	Parathormon
PYD	-	Pyridinolin
r	-	Korrelationskoeffizient
RA	-	Rheumatoide Arthritis
ROP	-	Renale Osteopathie
RP-HPLC	-	Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography
S	-	Spinatversuch
S0	-	Beginn des Spinatversuches (0. Stunde)
SD	-	Standardabweichung
SP	-	Sonstige Präparate
T	-	Tropfenversuch
T0	-	Beginn des Tropfenversuches (0. Stunde)
TG	-	Triglyzeride
TNI	-	Terminale Niereninsuffizienz
ucOC	-	unterkarboxyliertes Osteokalzin (Glu-OC)
ucOC%	-	prozentualer Anteil des ucOC am Gesamtosteokalzin
UFH	-	unfraktionierte Heparine
VK	-	Variationskoeffizient
VLDL	-	Very Low Density Lipoprotein
ZEK	-	Zellulär Entkoppelte Osteoporose

## 1. Einleitung

### 1.1. Vitamin K

Unter Vitamin K versteht man vier Vitamere: Phyllochinon (Vitamin K<sub>1</sub>), Menachinon-n (Vitamin K<sub>2</sub>), Menadion (Vitamin K<sub>3</sub>) und Menadiol (Vitamin K<sub>4</sub>) (Abb. 1).



**Abbildung 1:** Strukturformel von Vitamin K und strukturelle Varianten nach Bässler [1]

Entscheidend für die Aktivität der K-Vitamine ist das Vorhandensein der Methylgruppe an der zweiten Position des Chinonringes. Die Phythyl- bzw. Prenylketten bestimmen Fettlöslichkeit und andere Eigenschaften [2]. Enthält die Seitenkette weniger als 8 C-Atome, führt dies zur Inaktivität. Optimale Bedingungen liegen bei Terpenketten mit 20 C-Atomen vor.

Die verschiedenen Formen des Vitamin K<sub>2</sub> werden nach der Anzahl der Isopreneinheiten (6-13) der ungesättigten isoprenoiden Seitenkette am C-3-Atom unterschieden und als Menachinone mit dem Zusatz MK-n gekennzeichnet [3]. MK-4 scheint unter den Menachinonen eine besondere Rolle zu spielen, da es durch zelluläre Alkylierung von Menadion gebildet wird oder aus Phyllochinon hervorgehen kann [4].

## 1. Einleitung

Die natürlich vorkommenden Vitamin K-Derivate werden von Pflanzen und Mikroorganismen synthetisiert. Vitamin K<sub>1</sub> entsteht in der Lamellarmembran der Chloroplasten grüner Pflanzen, und Vitamin K<sub>2</sub> durch grampositive Bakterien (*Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*) im terminalen Ileum sowie im Kolon des Menschen [2]. Vitamin K<sub>3</sub> und K<sub>4</sub>, die synthetischen Produkte ohne Seitenkette, werden im Organismus in der Leber in K<sub>2</sub> umgewandelt, weshalb sie auch als Provitamine bezeichnet werden. Sie sind jedoch nicht frei von Nebenwirkungen [1, 5]. Aus diesem Grund ist der Einsatz von Vitamin K<sub>3</sub> in der Medizin unverantwortlich und die Verwendung seiner Salze in der Lebensmittelindustrie verboten.

Als Funktion nimmt Vitamin K eine essentielle Rolle bei der posttranslationalen Umwandlung von Glutamylresten zu  $\gamma$ -Karboxyglutamatresten verschiedener Proteine ein [6]. Zu diesen zählen Prothrombin, die Prokoagulationsfaktoren VII, IX, X sowie Osteokalzin und Matrix Gla Protein. Der unterkarboxylierten Form dieser Proteine fehlt die biologische Aktivität.

Zu den Lebensmitteln, die reich an Vitamin K sind, zählt grünes Blattgemüse (Grünkohl, Spinat, Rosenkohl, Brokkoli). Obst weist einen niedrigen Vitamin K-Gehalt auf. Fleisch, Getreide und Öle tragen in geringerem Umfang zur Vitamin K-Versorgung bei.

### 1.2. Vitamin K-Stoffwechsel

#### Vitamin K-Zufuhr

Durch chromatographische Verfahren konnte der Vitamin K-Gehalt fast aller Lebensmittel bestimmt werden [7]. Einige grüne Gemüsearten, wie Spinat oder Kopfsalat, enthalten ca. 300  $\mu\text{g}$  Phyllochinon/100g während Brokkoli, Kohl und andere Salatarten ca. 100 bis 200  $\mu\text{g}$  Phyllochinon/100g enthalten. Pflanzenöle und Margarine sind die zweitwichtigste Quelle für Phyllochinon, z.B. enthält Sojaöl mehr als 100  $\mu\text{g}$  Phyllochinon/100g, gefolgt von Olivenöl mit 50  $\mu\text{g}$ /100g. Langkettige Menachinone kommen in verschiedenen Käsesorten vor [8].

Eine Schätzung der Vitamin K-Zufuhr der nordamerikanischen Bevölkerung mittels Fragebögen ergab eine Spanne von 150  $\mu\text{g}/\text{d}$  für Personen über 55 Jahre bis 80  $\mu\text{g}/\text{d}$  für jüngere Personen [9]. Daten der III. NHANES gaben Medianwerte zur Vitamin K-Zufuhr von 79 – 88  $\mu\text{g}/\text{d}$  für Frauen und 89 – 117  $\mu\text{g}/\text{d}$  für Männer an. Laut Booth et al., 1995 [7] sind die Variationen von Tag zu Tag so groß, dass mindestens Aufzeichnungen von 5 Tagen notwendig sind, um die tatsächliche Vitamin K-Zufuhr

## 1. Einleitung

zu ermitteln. In den USA wurde in einer weiteren Studie eine durchschnittliche Vitamin K-Zufuhr von 70 bis 80 µg/d ermittelt [10], während in den Niederlanden eine zwei- bis dreimal so hohe Menge festgestellt wurde [8]. Diese Unterschiede könnten im Konsum Vitamin K-reicher Lebensmittel oder in der Bestimmungsmethode des Konsums liegen. Für Deutschland liegen noch keine Angaben dieser Art vor.

Bisher sind keine nachteiligen Wirkungen durch den Konsum Vitamin K<sub>1</sub>-haltiger Lebensmittel oder Supplemente bei Mensch und Tier aufgetreten. Aus diesem Grund existiert für Vitamin K kein Upper Tolerable Intake Level (UL), da keine toxischen Reaktionen bekannt sind. Dagegen wird Menadion mit Leberschäden in Verbindung gebracht [11, 12] und wurde deshalb von der therapeutischen Anwendung ausgeschlossen.

### Ungenügende Vitamin K-Zufuhr

Ein klinisch signifikanter Vitamin K-Mangel wurde als Hypoprothrombinämie, die mit einer erhöhten Prothrombinzeit verbunden ist, definiert. Spontane Fälle sind selten und werden mit einem Lipidmalabsorptionssyndrom in Verbindung gebracht [13]. Durch eine eingeschränkte Vitamin K-Zufuhr (ca. < 10 µg/d) kann eine Vitamin K-Mangelsituation induziert werden, woraus eine erhöhte Prothrombinzeit resultiert [14, 15]. Dies zeigt, dass durch normale Kost kein Vitamin K-Mangel bzw. keine Beeinträchtigung der Hämostase bei gesunden Personen verursacht werden kann.

### Resorption

Die Resorption von K-Vitaminen findet im Jejunum und Ileum statt. Voraussetzung ist die Anwesenheit von Gallensäuren und Pankreaslipase. Die Absorption von Vitamin K kann durch Nahrungsfett gesteigert werden [16]. Beim Phyllochinon handelt es sich um einen energieabhängigen und beim Menachinon um einen passiven, energieunabhängigen Prozess. Nach der Resorption werden die Phyllochinone und Menachinone in Chylomikronen inkorporiert, in die Lymphe abgegeben, gelangen in die Zirkulation und anschließend in die Leber. Demnach ist zirkulierendes Phyllochinon in VLDL und Chylomikronen anwesend [17, 18].

Menadion wird ebenfalls auf passivem, energieunabhängigem Prozess resorbiert. Der Transport erfolgt aufgrund seiner wasserlöslichen Eigenschaft im Blut und die Alkylierung in Geweben und Organen.

### Speicherung und Metabolismus

Die Speicherung von Phyllochinon und Menachinon erfolgt hauptsächlich in der Leber. Weitere Aufnahmeorgane sind die Haut, die Muskulatur sowie das Herz [7, 19]. Im Skelettmuskel ist wenig Phyllochinon enthalten. Der Umbau in der Leber läuft sehr schnell ab, weshalb die Reserven bei eingeschränkter Vitamin K-Aufnahme schnell verbraucht werden [20].

### Abbau und Elimination

Nach dem Abbau in der Leber wird Vitamin K über die Galle ausgeschieden. Kleinere Mengen gelangen in den Urin [16]. Dieser Abbau basiert auf Verkürzung der Seitenkette mittels Oxidation. Zunächst erfolgt eine  $\omega$ -Oxidation, wodurch eine Karboxylgruppe anstelle der isoprenoiden Seitenkette entsteht. Im Anschluß daran findet eine  $\beta$ -Oxidation statt, was zur weiteren Verkürzung der Seitenkette führt. Die Ausscheidung dieser Karboxylsäuren erfolgt in Form ihrer Glucuronide im Harn. Die Exkretionsprodukte sind bisher nicht charakterisiert.

### Menachinone

Der menschliche Darm enthält eine Vielzahl von Bakterien, die Menachinone produzieren und deren Beitrag zum Vitamin K-Status schwer definierbar ist [21]. Die Konzentration der Menachinone ist sehr variabel. Die menschliche Leber enthält etwa 10mal so viel Vitamin K in Form eines Menachinongemisches als reines Phyllochinon [2, 20, 22]. MK-4 ist im Pankreas, in der Speicheldrüse, im Gehirn und im Brustbein in höheren Konzentrationen zu finden als Phyllochinon [4, 19]. Die Absorption dieser stark lipophilen membrangebundenen Verbindungen im distalen Darm ist schwer nachzuvollziehen [23]. Es wurde festgestellt, dass Menachinone nicht zum Erhalt der maximalen Karboxylierung Vitamin K-abhängiger Proteine beitragen, wobei MK-4 eine einzigartige, bisher nicht identifizierte Rolle spielt. Es wird in Japan als therapeutisches Agens bei der postmenopausalen Osteoporose in hohen Dosen (~45 mg/d) eingesetzt.

### 1.3. *Vitamin K-abhängige Proteine*

Die Vitamin K-abhängigen, Gla-haltigen Proteine werden in zwei Gruppen unterteilt:

**1.) Phospholipid-bindende Proteine**, zu denen die Koagulationsfaktoren II, VII, IX, X und die koagulationsinhibierenden Proteine C und S gehören und **2.) Kalziumsalz-bindende Proteine**, zu denen Osteokalzin und Matrix Gla Protein (MGP) gehören.

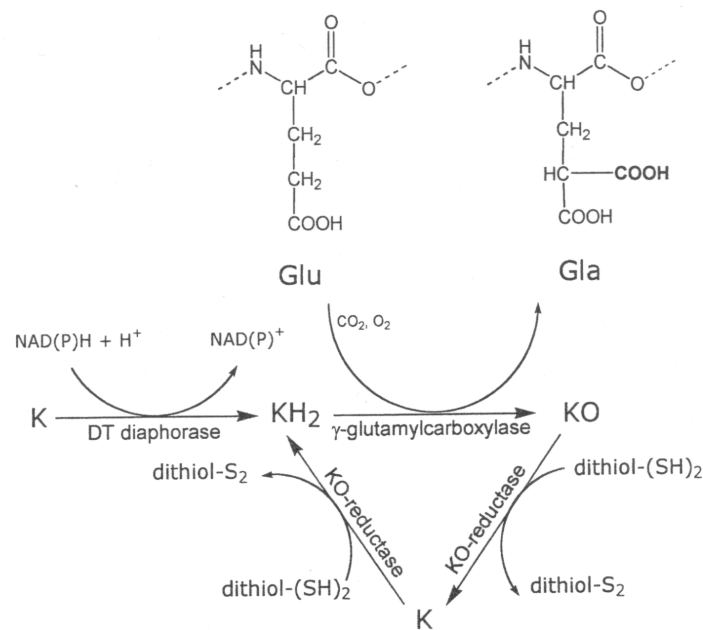
#### Regenerationszyklus von Vitamin K und $\gamma$ -Karboxylierung von Proteinen

Alle Gla-Proteine werden im Endoplasmatischen Retikulum (ER) synthetisiert und enthalten ein Propeptid zur Translokation der Karboxylase [24, 25], welche ein mehrfach transmembranes Protein im Lipid-Bilayer des ER, mit luminal gelegenen C-Terminus ist [26]. Das Propeptid befindet sich zwischen dem Signalpeptid und der N-terminalen Aminosäure des ausgereiften Proteins [24]. Es enthält etwa 18 Aminosäuren und dient als Bindungsstelle für die Karboxylase und als Aktivator der Gla-Domäne [26]. Nach der Karboxylierung wird das Propeptid an den Golgi-Apparat abgegeben [27], die Gla-Region ist somit frei, um ihre Funktion auszuüben, d.h. eine kalziuminduzierte Konformationsänderung einzugehen [28]. Im Anschluß daran wird es über den Urin ausgeschieden, da keine Weiterverwendung von Gla-Proteinen erfolgt [29].

Vitamin K wirkt als Kofaktor der posttranslationalen Synthese von  $\gamma$ -Karboxyglutamat aus Glutaminsäure (Abb. 2). Dabei dienen die Vitamin K-abhängige Karboxylase und die Epoxidase als Katalysatoren. Im ersten Schritt wird die Chinonform von Vitamin K durch Reduktion (Chinonreduktase) in die Hydrochinonform überführt. Mit Hilfe von molekularem Sauerstoff, als Energielieferant, kann diese Koenzymform, Kohlendioxid in das Glutamat einbringen (Karboxylase), wodurch  $\gamma$ -Karboxyglutamat entsteht. Gleichzeitig wird Hydrochinon zum Vitamin K-2,3-Epoxid oxidiert, welches durch eine Epoxidreduktase wieder zum Ausgangschinon reduziert wird.



## 1. Einleitung



**Abbildung 2:** Vitamin K-abhängige Karboxylierungsreaktion [29]  
(K= Vitamin K, KH<sub>2</sub>= Vitamin K-Hydrochinon, KO= Vitamin K-Epoxid, Glu= Glutaminsäure, Gla= γ-Karboxyglutamat)

Jedes Vitamin K-Molekül durchläuft diesen Zyklus in der Leber hundert- bis tausendmal bevor es abgebaut wird [30]. Im Fall einer Blockade der Vitamin K-Epoxidreduktase oder der Vitamin K-Reduktase durch Vitamin K-Antagonisten wird ein zweites Enzym aktiviert, die DT-Diaphorase (Abb. 2). Sie übernimmt die Bildung von Vitamin K-Hydrochinon aus Phyllochinon [29]. Dabei kann Vitamin K-Epoxid nicht zu Hydrochinon umgewandelt werden, weshalb Vitamin K nicht rezykliert wird. Voraussetzung zur vollständigen Karboxylierung der Proteine ist eine kontinuierliche Regeneration von Vitamin K-Epoxid zu Vitamin K-Hydrochinon. Bei Vitamin K-Mangel wird unvollständig karboxyliert, demzufolge werden unterkarboxylierte Proteine freigegeben, denen die biologische Aktivität fehlt.

### Knochenstoffwechsel

Drei Gla-Proteine werden von den Osteoblasten synthetisiert, das Osteokalzin, das Protein S und das MGP. Osteokalzin wird ausschließlich im Knochen, Protein S und MGP auch in anderen Geweben gebildet.

Osteokalzin (BGP, Bone Gla Protein) ist ein nichtkollagenes Knochenprotein, dass aus 49 AS und drei Karboxyglutamatresten an den Positionen 17, 21 und 24 besteht. Es wird von reifen Osteoblasten in die Extrazellulär-Matrix sezerniert. Ein Teil gelangt dabei ins Serum, wo es durch immunologische Methoden messbar ist (sh. Punkt 3.2). Bei Vitamin K-Mangel kommt es zur Unterkarboxylierung des Osteokalzins und demnach zum Nachweis erhöhter ucOC-Serumspiegel. UcOC gilt als sensitiver

## 1. Einleitung

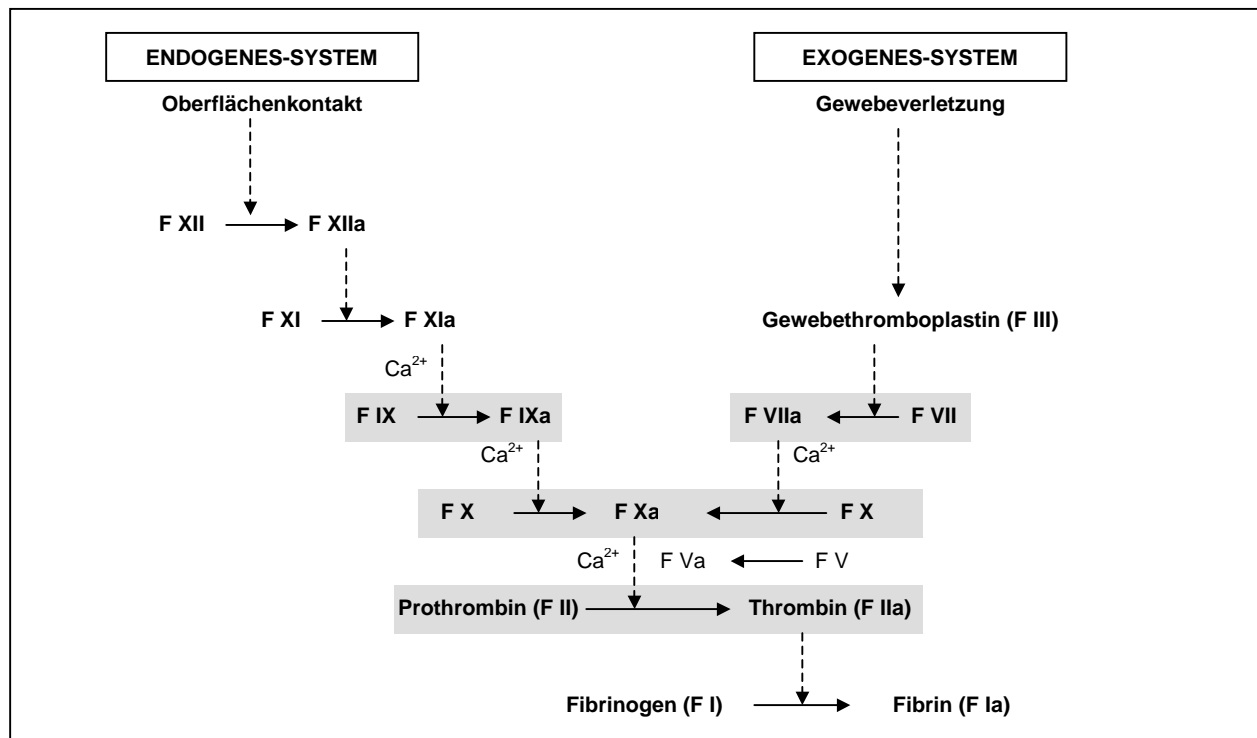
Marker des Vitamin K-Status des Knochens [29] und als Prädiktor für Hüftfrakturrisiko [31, 32, 33].

Das MGP wird in der Wachstumszone der langen Röhrenknochen während der endochondralen Ossifikation sowie im Gelenkknorpel und extraossären Geweben exprimiert [26]. Es ist ein 14 kDa Protein mit 5 Karboxyglutamatresten [34], welches das Propeptid zur Karboxylasebindung bereits als integralen Teil im reifen Protein besitzt [35]. MGP kann den knochenbildenden Effekt von BMP-2 (bone morphogenetic protein-2) in der Gefäßwand neutralisieren, indem es mit ihm einen Komplex bildet [34].

### Blutgerinnung

An der Blutgerinnungskaskade sind sieben Gla-Proteine beteiligt. Dabei handelt es sich um die Blutgerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie die Proteine C, S und Z. Sie werden alle, außer Protein S, was in vielen Geweben synthetisiert wird, in der Leber gebildet [29]. Die Schlüsselrolle in der Blutgerinnungskaskade spielt die Bildung von Thrombin aus Prothrombin durch die Einwirkung des aktiven Stuart-Faktors (X), an dessen Aktivierung die Faktoren VII und IX beteiligt sind. Damit stellen die Vitamin K-abhängigen Faktoren das Zentrum der Kaskade dar (Abb. 3). Auf diese Weise bewirkt Vitamin K eine gleichbleibende Konzentration des Prothrombins im Blut, um Blutungen und Thrombosen zu verhindern. Bei den Proteinen C und S handelt es sich um Antikoagulantien. Protein S hemmt die Koagulation und Thrombusbildung, indem es als Kofaktor des aktiven Protein C fungiert [29]. Es ist in der Lage, die Koagulationsfaktoren V und VII durch partielle Hydrolyse zu inaktivieren, was Protein S beschleunigen kann. Protein S kann demnach in freier Form (antikoagulatorische Wirkung als Kofaktor von aktivem Protein C) und in gebundener Form (inaktiv durch Bindung an Protein C4b) im Serum vorkommen [36]. Ein vererbbarer Protein S-Mangel stellt ein Risiko für die Entstehung von Venen- und Arterienthrombose dar [36]. Protein Z scheint mit Thrombin zu interagieren [29].

Die Karboxylierung der Koagulationsproteine findet im Endoplasmatischen Retikulum der Hepatozyten statt. Unter dem Terminus „PIVKA“ (Proteins induced by Vitamin K absence or antagonism) versteht man die Proteine, Faktor II, VII, IX, X, C und S, in ihrer unterkarboxylierten Form [37].



**Abbildung 3:** Blutgerinnungskaskade (grau hinterlegte Faktoren sind Vitamin K-abhängig) [38, 39]

MGP hemmt neben der Mineralisation des Knochens auch die Mineralisation von Knorpel und Gefäßen [29]. Price et al. (1998) [40] fanden heraus, dass Patienten mit Arteriosklerose signifikant erniedrigte MGP-Serumspiegel aufwiesen. Man nimmt an, dass die Hemmung der Kalzifikation darauf beruht, dass MGP Hydroxyapatitkristalle bindet und an der Vergrößerung hindert [34]. Polymorphismen des MGP-Gens sind mit einem erhöhten Risiko für Plaquerkalkung und Myokardinfarkt verbunden [41]. Ein weiteres Vitamin K-abhängiges Protein ist das Gas6 (Growth-Arrest-Specific-Gene-6), welches ein Ligand für verschiedene Familien von Rezeptor-Tyrosin-Kinasen darstellt [26]. Es wurde vorrangig in Zellkulturen untersucht [29], wo es das normale Zellwachstum stimuliert und synergistisch mit anderen Wachstumsfaktoren reagiert [42]. Es kann eine Rolle bei der Prävention arteriosklerotischer Gefäßwände spielen [29].

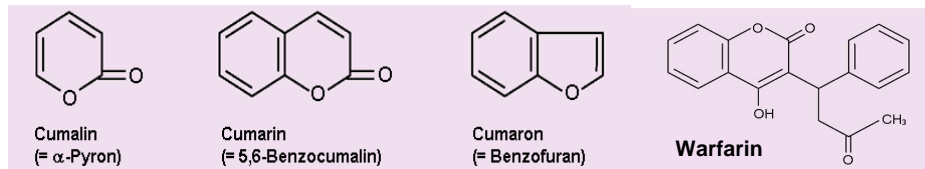
#### 1.4. Vitamin K-Antagonisten

Die Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten ist effektiv zur Prävention und Behandlung von Thromboembolien [43, 44, 45, 46]. Faktoren, wie z.B. schwankende Bioverfügbarkeit, inkonstante Vitamin K-Aufnahme, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder variable Bindung an Plasmaproteine beeinflussen ihre Wirkung

## 1. Einleitung

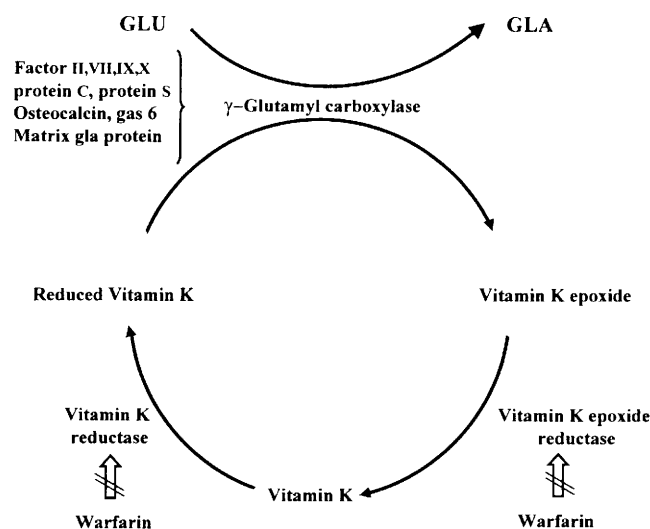
[44, 47]. Eine regelmäßige Kontrolle der Prothrombinzeit ist unumgänglich, um eine Über- oder Unterdosierung mit Antikoagulantien zu vermeiden [48, 49].

Nicht alle Antikoagulantien sind Vitamin K-Antagonisten, sondern diejenigen, bei denen es sich um Cumarinderivate handelt, wie es bei Coumadin<sup>®</sup> (Wirkstoff: Warfarin) und Marcumar<sup>®</sup> bzw. Falithrom (Wirkstoff: Phenprocoumon) der Fall ist (Abb. 4). Bei Warfarin und Phenprocoumon handelt es sich um 4-Hydroxycumarinderivate [50].



**Abbildung 4:** Strukturformeln von Cumalin, Cumarin, Cumaron und Warfarin [39]

Cumarinderivate werden enteral resorbiert, in der Leber durch Monooxygenasen hydroxyliert und an Glucuronsäure gekoppelt. Über 70 % werden im Urin, der Rest biliär ausgeschieden [51]. Die gerinnungshemmende Wirkung basiert auf der Strukturähnlichkeit zum Vitamin K, die zur Blockade der Vitamin K-Epoxid-Reduktase und der Vitamin K-Reduktase führt [52] (Abb. 5). Es kommt dabei häufiger zur Hemmung der Epoxidreduktase als zur Hemmung der Karboxylase oder DT-Diaphorase [29]. Es folgt eine Anhäufung von Vitamin-K-Epoxid und eine Abnahme von reduziertem Vitamin K in der Leber [53]. Die unvollständig karboxylierten Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren können keine Kalziumionen und somit nicht an Phospholipidoberflächen binden.



**Abbildung 5:** Blockade des Vitamin K-Zyklus durch Vitamin K-Antagonisten (hier: Warfarin) [52]

## 1. Einleitung

Eine geringe Dosierung mit Warfarin (1 mg/d über zwei Wochen) bei gesunden Personen verdeutlichte, dass die Serumkonzentrationen von ucOC und PIVKA-II steigen [54]. Allerdings muss Warfarin mindestens 70 % der Vitamin K-2,3-Epoxidreduktase in den Lebermikrosomen binden, um die Vitamin K-abhängige Karboxylierung zu hemmen [55]. Hohe Dosen von Vitamin K (ca. 500 µg) können die Blockade der Epoxid-Reduktase aufheben [56, 57]. Auch geringe, über die Nahrung aufgenommene Vitamin K-Mengen (250 µg/d) können die Warfarinsensibilität schwächen [58].

Allgemein wird eine Antikoagulantientherapie beim Auftreten von Blutungen eingestellt und je nach Stärke der Blutung bzw. Dringlichkeit, Vitamin K oral, subkutan oder i.v. verabreicht [59].

### 1.5. Bedarfs- und Statuseinschätzung von Vitamin K

Bisher existieren sechs Indikatoren, die zur Bestimmung des Vitamin K-Status verwendet werden. Dabei handelt es sich um folgende:

Die **Prothrombinzeit** und **Faktor VII** reagieren nicht auf Veränderungen, die durch über die Nahrung aufgenommenes Vitamin K resultieren und sind deshalb als nachteilig zur Statusbestimmung einzuschätzen [3, 54, 60, 61].

Die **Vitamin K-Serumkonzentration** korreliert positiv mit der über die Nahrung aufgenommenen Vitamin K-Menge [7, 62, 63]. Es sind jedoch Serumkonzentrationsmessungen an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen notwendig, um den tatsächlichen Vitamin K-Status festzustellen.

Die **urinäre Ausscheidung der  $\gamma$ -Karboxyglutamatreste**, die durch Proteinkatabolismus entstehen [64], sinkt bei Elimination der Hauptnahrungsquellen von Vitamin K [61, 65]. Der Nachteil liegt dabei in der verspäteten, erst nach einigen Tagen auftretenden, messbaren Veränderung der urinären Gla-Ausscheidung, was deren Einbeziehen zur Vitamin K-Bedarfseinschätzung erschwert.

Die Plasmakonzentration an **PIVKA-II** reagiert auf Veränderungen durch die Vitamin K-Zufuhr. So wurde bei einer Vitamin K-Aufnahme von 10 µg/d eine abnorme PIVKA-II-Konzentration festgestellt, die sich bei 100 µg Vitamin K/d normalisierte [61, 65, 66, 67]. Es ist zu beachten, dass bisher nur inadäquate Dosis-Wirkungs-Daten von Einzeluntersuchungen existieren [68] und deshalb Interventionsstudien mit längerem Untersuchungszeitraum notwendig sind, bis dieser Indikator, hinsichtlich der Bedarfsempfehlungen von Vitamin K, von Nutzen sein wird.

## 1. Einleitung

Das **ucOC** stellt einen Marker für einen suboptimalen Vitamin K-Status dar. Anwendungsprobleme bestehen in der analytischen Bestimmung bei welcher eine Vielfalt verschiedener Assays vorliegen z. B. Hydroxylapatitassay [69], Barium-sulfatassay [70] und Assay mit monoklonalem Antikörper [71]. Kommerzielle Kits reagieren mit verschiedenen Epitopen und weisen unterschiedliche Reaktivität mit OC-Fragmenten auf. Werte über 45 % werden als Hinweis für die Reaktion mit potentiellen Gla-Resten gedeutet. Der Variationsbereich des ucOC%-Anteils verschiedener Studien (3 - 45 %) zeigte, dass ein Vergleich von ucOC-Werten verschiedener Messmethoden nicht möglich ist. So stehen sich technische Probleme und eine nicht erwiesene physiologische Signifikanz der diätetisch induzierten Veränderungen, der Verwendung des ucOC-Serumspiegels zur Schätzung des Vitamin K-Bedarfs gegenüber. Der Zusammenhang eines sinkenden ucOC-Serumspiegels mit steigender Vitamin K-Aufnahme ist jedoch unumstritten [69, 72, 73, 74].

Zusammenfassend existiert keine physiologische Signifikanz der diätetisch induzierten Veränderungen dieser sechs Indikatoren. Aus diesem Grund können diese Parameter nur genutzt werden, um relative Veränderungen des Vitamin K-Status festzustellen. Sie stellen jedoch keine adäquate Basis zur Schätzung des durchschnittlichen Vitamin K-Bedarfs dar.

Zur Bedarfseinschätzung werden AI's (Adequate Intake) angegeben, welche auf Angaben der Vitamin K-Aufnahme von Kindern, Jugendlichen, Erwachsenen, Schwangeren und Stillenden der NHANES basieren (Tab. 1).

**Tabelle 1:** Adequate Intakes für Vitamin K<sub>1</sub> [68]

Gruppe	Alter	AI in µg/d	
Säuglinge	0 – 6 Monate	2,0	
	7–12 Monate	2,5	
Kinder	1 – 3 J	30	
	4 – 8 J	55	
	9 – 13 J	60	
Jugendliche	14 – 18 J	75	
Erwachsene	> 18 J	♀ 90	♂ 120
Schwangere		75	
Stillende		90	

### 1.6. *Vitamin K- und Osteokalzinserumspiegel bei gesunden Personen*

Der Vitamin K-Serumspiegel bei gesunden Personen wird unterschiedlich angegeben (sh. Anhang Tab. 35). Das hängt zum einen damit zusammen, ob den Probanden morgens nüchtern oder nach Einnahme einer Mahlzeit Blut entnommen wird [75, 76], da die Vitamin K-Aufnahme direkt den Vitamin K-Serumspiegel beeinflusst [7, 63]. Weiterhin werden unterschiedliche Methoden zur Messung des Vitamins verwendet. Bei Verwendung eines UV-Detektors wird der Normalbereich mit 0,3 – 2,6 ng/ml [75] und unter Verwendung eines elektrochemischen Detektors mit 0,4 – 1,1 ng/ml [77] angegeben.

Ältere Menschen haben höhere Vitamin K-Serumkonzentrationen als jüngere [61, 62, 78], was im Zusammenhang mit der Korrelation zwischen Vitamin K und Triglyceriden stehen kann [17, 76, 79]. Sadowski et al., 1989 [76] geben Normalwerte für die Vitamin K-Plasmakonzentration bei gesunden Personen zwischen 20 und 49 Jahren mit 0,25 – 2,55 nmol/L und für Personen von 65 – 92 Jahren mit 0,32 – 2,67 nmol/L an. Bei Betrachtung des Vitamin K<sub>1</sub>/TG-Verhältnisses weisen die jüngeren Personen die höheren Serumspiegel auf. Ältere Personen haben verminderte Vitamin K-Körperspeicher bedingt durch verminderte Absorption, erhöhten Bedarf oder verminderte Vitamin K-Aufnahme über die Nahrung [76]. Allerdings reagieren jüngere Personen sensibler auf einen Vitamin K-Mangel als ältere [61].

Die inverse Beziehung von OC mit dem Alter wird erstmalig von Price et al., 1980 [80] beschrieben. Anschließend berichtet Gundberg et al., 1983 [81], dass bei Kindern die Wachstumsphase durch die im Alter sinkenden OC-Serumspiegel sowie durch die abnehmende Gla/Crea-Ausscheidung erkennbar ist. Delmas et al., 1983 [82] und Galli & Caniggia, 1985 [83] berichten von steigenden OC-Serumspiegeln mit dem Alter, was mit verminderter renaler Clearance, gesteigertem Knochenumsatz oder mit beidem in Verbindung gebracht wird [84]. Daneben werden, bei postmenopausalen Frauen, Auswirkungen des Östrogenverlustes diskutiert [85]. Kein Zusammenhang und damit keine Veränderungen von OC mit dem Alter werden von Moriuchi et al., 1983 [86] und Catherwood et al., 1985 [87] beschrieben.

## 1.7. Vitamin K und verschiedene internistische Erkrankungen

### 1.7.1. Osteoporose

„Die Osteoporose (OP) ist als Skeletterkrankung definiert, die durch eine unzureichende Knochenfestigkeit charakterisiert ist, welche zu einem erhöhten Frakturrisiko prädisponiert. Die Knochenfestigkeit spiegelt dabei primär das Zusammenwirken von Knochendichte und Knochenqualität wieder.“ (*zitiert nach NHI Consensus Conference, 2001*) [88]. Der Mineralsalzgehalt und die kollagene Grundsubstanz des Knochens gehen bei der OP im gleichen Verhältnis verloren [89]. 1989 wurde von der Europäischen Union eine Studie (EVOS) zur Prävalenz von vertebrealen Frakturen initiiert [90, 91]. Das Ergebnis zeigte überraschend, dass Männer zur Hälfte vertebrale Frakturen erlitten als Frauen (in Deutschland 1,6 Mio. Frauen und 870.000 Männer), häufiger als bis dahin angenommen. Es entwickelte sich eine zweite Studie (EPOS) [92, 93], um die Inzidenz vertebraler Frakturen zu ermitteln. Daraus resultierten für Deutschland ca. 200.000 neue vertebrale Frakturen pro Jahr.

Folgende Stadieneinteilung wird bei der OP vorgenommen: beginnend mit dem altersassoziierten Knochenmasseverlust (Osteopenie), übergehend in eine Osteopenie mit potentiell Frakturrisiko und eine manifeste OP bei bereits eingesetzten Frakturen. Dabei treten zwei Typen auf, mit Manifestation am Stammskelett durch Wirbelkörperfrakturen (Typ I; z.B.: postmenopausale OP) und an den Röhrenknochen durch Schenkelhals- oder Radiusfrakturen (Typ II; z.B.: senile OP) [89]. Bei 95 % der OP-Patienten liegt eine postmenopausale OP vor [89].

Wichtig im Zusammenhang mit der vorliegenden Untersuchung ist die Einteilung der OP nach dem Knochenumbau (Turnover) auf der Basis histologischer Kriterien (Tab. 2).

**Tabelle 2:** Einteilung der OP nach Knochenumbau

<b>Knochenumbau (Turnover)</b>		<b>Erläuterung</b>	<b>Häufig bei</b>
LTO	Low Turnover OP	Knochenmasseverlust mit reduziertem Umbau (verminderter An- und Abbau mit negativer Bilanz)	senile OP
HTO	High Turnover OP	Knochenmasseverlust mit gesteigertem Umbau (gesteigerter An- und Abbau mit negativer Bilanz)	frühe postmenopausale OP
ZEK	Zellulär Entkoppelte OP	Gegensätzliches Verhalten der zellulären Aktivität (gesteigerter Abbau und verminderter Anbau)	postmenopausale OP + Steroidtherapie
NTO	Normal Turnover OP	Knochenmasseverlust trotz normaler zellulärer Parameter	



Vitamin K bei OP-Patienten

Eine erhöhte Frakturrate bei OP-Patienten wurde erstmals 1985 von Hart et al. [94] mit niedrigen Vitamin K-Serumspiegeln in Verbindung gebracht und anschließend von Hodges et al. bestätigt [95, 96] (Tab. 3). Desweiteren wurde ein Zusammenhang von niedrigen Vitamin K- und Menachinonserumspiegeln mit verminderter BMD beschrieben [97, 98, 99]. Demgegenüber standen Studien, die dies widerlegten [100] (Tab. 3).

**Tabelle 3:** Epidemiologische Studien zum Vitamin K-Serumspiegel und Knochenstatus  
(modifiziert nach Weber, 2001) [101]

Studie	Population	Parameter	Ergebnisse
Hart et al. (1985) [94]	I: 16 Patienten mit Hüftfrakturen II: 14 Patienten mit vertebrealen Frakturen III: 15 Kontrollpersonen	Vitamin K <sub>1</sub> -Serumspiegel, Frakturen	Patienten mit Frakturen (I: 71 pg/ml, II: 79 pg/ml) hatten signifikant niedrigere Vitamin K <sub>1</sub> -Serumspiegel als Kontrollpersonen (335 pg/ml)
Hodges et al. (1991) [95]	29 Patienten mit Frakturen 17 Kontrollpersonen	Vitamin K <sub>1</sub> -Serumspiegel, MK-7, MK-8, vertebrale Frakturen	Patienten mit Frakturen hatten signifikant niedrigere Vitamin K <sub>1</sub> -, MK-7-, MK-8-Serumspiegel als Kontrollpersonen
Hodges et al. (1993) [96]	89 ältere Frauen	Vitamin K <sub>1</sub> -Serumspiegel, MK-7, MK-8, Hüftfrakturen	Patienten mit Hüftfrakturen hatten signifikant niedrigere Vitamin K <sub>1</sub> -, MK-7-, MK-8-Serumspiegel als Kontrollpersonen
Rosen et al. (1993) [100]	113 gesunde Personen	Vitamin K <sub>1</sub> -Serumspiegel, BMD	Keine Korrelation zwischen Vitamin K-Serumspiegel und BMD gefunden
Tamatani et al. (1995) [98]	27 ältere Männer	Vitamin K <sub>1</sub> -Serumspiegel, MK-7, BMD	Vitamin K <sub>1</sub> -, MK-7-, 25-OH-D-Serumspiegel korrelierten signifikant positiv mit der BMD
Kanai et al. (1997) [97]	71 postmenopausale Frauen	Vitamin K <sub>1</sub> - & K <sub>2</sub> -Serumspiegel, BMD	Frauen mit geringer BMD wiesen geringe Vitamin K <sub>1</sub> - & K <sub>2</sub> -Serumspiegel auf
Tamatani et al. (1998) [99]	27 ältere Männer	Vitamin K <sub>1</sub> -Serumspiegel, MK-7, BMD	Vitamin K <sub>1</sub> -, MK-7-Serumspiegel korrelierten signifikant positiv mit BMD

In diesem Zusammenhang tritt die Bedeutung von ucOC in den Vordergrund (Tab. 4). Studien von Knapen et al., 1998 [102], Liu & Peacock, 1998 [103] und Plantalech et al., 1991 [104] zeigten, dass die ucOC-Serumkonzentration mit zunehmendem Alter anstieg, wogegen Sokoll & Sadowski, 1996 [78] dies nicht bestätigten. Knapen et al., 1998 [102], Liu & Peacock, 1998 [103] und Vergnaud et al., 1997 [71] fanden eine negative Korrelation zwischen ucOC und BMD, andere [103, 105] eine negative Beziehung zwischen BMD und dem Gesamtosteokalzin und Knapen et al. (1998) [102] einen negativen Zusammenhang zwischen der BMD und der karboxylierten Form des Osteokalzins.

Szulc et al. [31, 32, 33] berichten in mehreren Studien über ein erhöhtes Hüftfrakturrisiko bei erhöhter ucOC-Serumkonzentration, wonach ucOC als Marker

## 1. Einleitung

für Hüftfrakturen gilt. Neben dem hohen ucOC-Spiegel wiesen diese Patienten auch den höchsten Serumspiegel an karboxyliertem Osteokalzin auf. Eine andere Studie zeigte ebenfalls ein erhöhtes Hüftfrakturrisiko bei erhöhten ucOC-Werten, ohne verminderte Werte für das aktive Osteokalzin [71].

Alle Studien in Tabelle 4 sind kritisch zu bewerten, da Nahrungsqualität und Nährstoffe, die Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben, nicht näher untersucht wurden. Deshalb beschäftigten sich andere Wissenschaftler mit dem Knochenstatus im Zusammenhang zur Vitamin K-Aufnahme (sh. Anhang Tab. 36).

**Tabelle 4:** Epidemiologische Studien zu Vitamin K, ucOC-Serumspiegel und Knochenstatus (modifiziert nach Weber, 2001) [101]

Studie	Population	Parameter	Ergebnisse
Plantalech et al. (1991) [104]	I: 22 prämenopausale Frauen (31 ± 7 Jahre) II: 20 postmenopausale Frauen (54 ± 3 Jahre) III: 30 ältere Frauen (85 ± 8 Jahre)	Vitamin K-Serumspiegel, OC <sub>ges</sub> , OC, ucOC MK-6, -7, -8	OC <sub>ges</sub> und ucOC war in Gruppe II und III erhöht, ucOC korrelierte mit dem Alter, keine Unterschiede zwischen den Gruppen im Vitamin K-, MK-6-, -7-, -8-Serumspiegel
Szulc et al. (1993) [31]	195 ältere Frauen (18 monatige Studie)	ucOC, Hüftfrakturrate	Patienten mit höheren ucOC-Werten zu Beginn der Studie zeigten während des Untersuchungszeitraumes ein 5,9fach erhöhtes Risiko für eine Hüftfraktur
Szulc et al (1994) [32]	98 ältere Frauen	ucOC, BMD	ucOC und BMD verhielten sich invers zueinander
Szulc et al. (1996) [33]	183 ältere Frauen (3jährige Studie)	ucOC, Hüftfrakturrate	Risiko einer Hüftfraktur war 3,1fach höher bei Frauen, die zu Beginn der Studie erhöhte ucOC-Serumspiegel zeigten
Ravn et al (1996) [105]	979 gesunde Frauen (30 – 75 Jahre)	BMD, OC	Hoher Knochenturnover mit geringer BMD verbunden, nicht nur in post- sondern auch in prämenopausalen Frauen, Knochenturnover stieg in der frühen Menopause
Jie et al. (1996) [106]	113 postmenopausale Frauen	ucOC, BMD	ucOC und BMD verhielten sich invers zueinander
Vergnaud et al. (1997) [71]	EPIDOS Studie : 7598 gesunde Frauen (> 75 Jahre) 104 mit Hüftfrakturen 225 Kontrollpersonen	OC <sub>ges</sub> , ucOC	Erhöhte ucOC-Werte mit 1,9fach erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen, OC <sub>ges</sub> kein Zusammenhang zu Hüftfrakturen, Frauen mit niedrigster BMD und höchstem ucOC hatten 5,5fach erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen als Frauen mit geringem BMD und ucOC
Knapen et al. (1998) [102]	212 gesunde Frauen	OC, ucOC, BMD	Postmenopausale Frauen wiesen inverse Korrelation zwischen BMD und ucOC auf, ucOC war unabhängiger Marker für BMD, aber nur bei postmenopausalen Frauen
Liu & Peacock (1998) [103]	257 Frauen (60 – 99 Jahre) 22 davon mit Hüftfraktur	OC <sub>ges</sub> , ucOC, BMD	OC <sub>ges</sub> und ucOC stiegen mit zunehmenden Alter, kein Unterschied zwischen Frauen mit und ohne Hüftfrakturen, OC <sub>ges</sub> und ucOC korrelierten mit BMD <sub>N</sub>

## 1. Einleitung

Neben den epidemiologischen Studien existieren zahlreiche Interventionsstudien (sh. Anhang, Tab. 37).

Knapen et al. [69, 74] berichteten über eine verminderte Kalzium- und Hydroxyprolinausscheidung bei Vitamin K-Supplementation. Nur bei postmenopausalen Frauen wurde ein signifikanter Zusammenhang gefunden, was eine Verallgemeinerung der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation nicht zuließ.

Neben Untersuchungen zum Vitamin K<sub>1</sub> wurden insbesondere in Japan Studien mit Vitamin K<sub>2</sub> (MK-4) durchgeführt. Durch Supplementation von 45 mg MK-4/d über 6 Monate bei OP-Patienten, konnte die metacarpale BMD gesteigert werden, die der Lendenwirbelsäule jedoch nicht [107]. Das Gesamtosteokalzin war gestiegen und die Kalziumausscheidung gesunken. Es schien, dass dem MK-4 eine andere Rolle im Knochenstoffwechsel zukam als dem Vitamin K<sub>1</sub>. Dies zeigte eine Studie, bei welcher MK-4 unabhängig von der  $\gamma$ -Karboxylierung der Gla-Proteine fungierte [108].

In Folgestudien wurde die kombinierte Anwendung von Vitamin K und Vitamin D untersucht, um deren Einfluss auf BMD bzw. Knochenmasseverlust zu belegen. In vielen Studien zeigten beide Vitamine ähnliche Effekte [73, 109]. Teilweise resultierten beim Vitamin K günstigere Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel als beim Vitamin D [107, 110]. Die Kombination von beiden erwies sich oft am effektivsten zur Verhinderung des Knochenmasseverlustes [111], zur Reduktion des Knochenmasseverlustes [112] oder sogar zur Steigerung der BMD [113, 114, 115].

Wichtig sind auch Untersuchungen zum Knochen- und Vitamin K-Status von Probanden, die unter Therapie von Antikoagulantien stehen (sh. Punkt 1.4. und 1.7.4.). Caraballo et al., 1999 [116] fanden bei Langzeittherapie mit Antikoagulantien eine verminderte BMD des ultradistalen Radius, aber nicht des distalen Radius, der Lendenwirbelsäule oder des Oberschenkels. Andere Studien fanden keine langfristigen Störungen des Knochenstoffwechsels durch die Antikoagulantientherapie (sh. Punkt 1.7.4., Tab. 7).

In der Untersuchung von Knockout-Mäusen, denen das Gen zur Kodierung des Osteokalzins fehlte, zeigte sich erstaunlicherweise keine verminderte Mineralisierung, sondern eine erhöhte BMD und stärkere Knochen als beim Wildtyp [117].

Damit sind die bisherigen Studien noch unzureichend, um die Rolle der Vitamin K-Aufnahme/-Supplementation bzw. des Vitamin K-Status hinsichtlich der Entwicklung bzw. der Therapie der OP exakt zu bestimmen und weiterführende Studien sind erforderlich.

### 1.7.2. Renale Osteopathie

Die ROP ist eine häufige Komplikation der fortschreitenden Nierenfunktionseinschränkung. Sie entsteht bereits bei einer Verminderung der glomerulären Filtrationsrate auf 30 ml/min, unabhängig von der zugrundeliegenden Nierenerkrankung. Zur Differenzierung der einzelnen ROP-Formen ist die histologische Untersuchung des Knochens unabdingbar. Laboruntersuchungen können einen Beitrag zur Abschätzung des Knochenturnovers liefern, sind aber bis heute nicht geeignet, die histologische Untersuchung zu ersetzen. Gleiches gilt für die BMD-Messung, da eine ROP mit unterschiedlich ausgeprägten Mineralisierungsstörungen sowie Knochenvolumenmangel oder -überschuss auftreten kann.

Folgende Einteilung der ROP wird international vorgenommen:

**Tabelle 5:** Klassifikation der ROP [118]

Typ	Histologie	Ursache	Turnover
I	Fibroosteoklasie	Sekundärer Hyperparathyreoidismus	High
II	Osteoidose	Mineralisationsstörung (Osteomalazie)	Low
III	Mischtyp bzw. Kombination von Typ I und II		Low/High
IV	ARBD*		Low

\* Adynamic Renal Bone Disease

Eine wichtige Rolle spielt der sekundäre Hyperparathyreoidismus (HPT), der bereits in frühen Stadien der Niereninsuffizienz entsteht. Durch den Nierenfunktionsverlust führen Calcitriolmangel, Kalziumabfall und Phosphatretenion zur dauerhaften Stimulation der PTH-Synthese und –Sekretion [119]. Für den Knochenstoffwechsel ist innerhalb der Trabekel und auf der trabekulären Oberfläche eine gesteigerte Resorption mit Tunnelbildung charakteristisch. Daneben entsteht durch vermehrte Osteoblastenaktivität ein Überschuss an Osteoid, das infolge des Vitamin D<sub>3</sub>- Mangels nicht oder verzögert mineralisiert wird.

Wichtig im Zusammenhang mit der vorliegenden Dissertation ist die Einteilung der ROP in chronische (CNI) und terminale Niereninsuffizienz (TNI). Dabei handelt es sich bei beiden um eine fortschreitende Nierenfunktionseinschränkung mit Erhöhung harnpflichtiger Substanzen im Serum [39]. Zur Eliminierung dieser liegt bei der TNI die Dialysepflicht vor.

#### Vitamin K bei Patienten mit Nierenerkrankungen

Malyszko et al., 2002 [120] untersuchte den Vitamin K-Serumspiegel von Dialysepatienten, CNI-Patienten und Nierentransplantationspatienten im Vergleich zu gesunden Personen. Mit Ausnahme, dass die CNI-Patienten den niedrigsten Vitamin

## 1. Einleitung

K-Serumspiegel aufwiesen, wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Außerdem wurden positive Korrelationen von Vitamin K mit dem Alter, mit der Kalzium- und mit der Osteonectin-Serumkonzentration nachgewiesen, deren klinische Relevanz ungeklärt blieb. Korrelationen zu Knochenanbau- bzw. – resorptionsmarkern waren nicht nachweisbar.

Reichel, 1999 [121] untersuchte bei Hämodialyse-Patienten den Einfluss einer Vitamin K-Supplementation (2 mg Vitamin K<sub>1</sub> oral über 6 Monate) auf den PTH- und den BSAP-Spiegel (Bone Specific Alkaline Phosphatase). Trotz Anstiegs der Vitamin K-Serumkonzentration waren keine Veränderungen der BSAP- und PTH-Serumkonzentration feststellbar. Demnach zeigte Vitamin K weder einen Einfluss auf den Knochenturnover noch auf die von Kohlmeier et al., 1997 [122] beschriebene Funktion der Nebenschilddrüsen bei Hämodialyse-Patienten. Denn Kohlmeier et al. [122] zeigten in einer Studie mit 68 Hämodialyse-Patienten, dass bei Knochenfrakturen ein niedrigerer Vitamin K-Serumspiegel vorlag als ohne Frakturen und dass Vitamin K negativ mit der PTH-Serumkonzentration korrelierte. Damit deutete ein suboptimaler Vitamin K-Status bei Hämodialyse-Patienten auf ein erhöhtes Knochenfrakturrisiko sowie eine höhere Prävalenz für einen HPT hin.

Die widersprüchlichen Ergebnisse von Kohlmeier et al., 1997 [122] und Reichel et al., 1999 [121] sorgen für einen noch ungeklärten Zusammenhang zwischen Vitamin K und PTH.

Eine Untersuchung bei der mit 45 mg Vitamin K<sub>2</sub>/d, bei 17 Patienten mit kontinuierlicher ambulanter Peritonealdialyse supplementiert wurde [123], zeigte, dass die Werte für Gesamt- und LDL-Cholesterin im Serum abfielen, ohne die Konzentration von Kalzium und Phosphat zu beeinflussen. Damit konnte das Risiko für Hyperlipidämie und arteriosklerotische Erkrankungen gesenkt werden ohne die Knochenminerale zu verändern.

Malluche et al., 1984 [124] fand bei CNI-Patienten leicht erhöhte BGP-Spiegel, wenn eine Osteomalazie mit gekoppeltem LTO vorlag, im Gegensatz zu extrem erhöhten BGP-Spiegeln bei HPT-Patienten mit gekoppeltem HTO. Daneben wurden positive Korrelationen von BGP zur osteoblastenbesetzten Oberfläche und zur MAR gefunden. Demzufolge gilt BGP als Marker der Knochenformation und Osteoblastenaktivität.

### **1.7.3. Rheumatoide Arthritis**

„Die RA ist eine entzündliche systemische Bindegewebserkrankung unklarer Ätiologie und teilerforschter Pathogenese. Sie manifestiert sich überwiegend an den Gelenken, involviert aber – als Systemerkrankung – auch Sehnenscheiden, Schleimbeutel, Gefäße, Augen, seröse Häute und innere Organe.“ (zitiert nach W. Miehle, 1999) [125]. Die RA, auch als chronische Polyarthritis bezeichnet [39], stellt die häufigste chronisch entzündliche Systemerkrankung des Bindegewebes dar, unter der etwa 1 % der Bevölkerung leidet [38]. Unabhängig von Längen- bzw. Breitengrad oder klimatischer Bedingungen weist die RA weltweit homogene Prävalenz auf [125]. Die jährliche Inzidenz liegt zwischen 35 und 65 neu auftretenden Fällen pro 100 000. In Deutschland existieren etwa 800.000 RA-Fälle [125]. Die eigentliche Krankheitsursache der RA ist unbekannt. Es werden genetische Disposition, infektiöses Agens und Autoimmunpathogenese diskutiert [38].

Im Verlauf der RA resultieren meist Auswirkungen auf den Knochen. Dabei treten zwei Formen der Osteopenie auf: die periartikuläre OP, bei der das Vorkommen von osteoklastenaktivierenden Faktoren zur Stimulierung der lokalen Knochenresorption führt und ein diffus generalisierter Knochenverlust, der durch Malnutrition, Immobilisation, Steroidtherapie oder durch den Verlust anaboler Effekte der Androgene/Östrogene bei älteren Patienten begünstigt werden kann und letztlich durch verstärkte Osteoklastenaktivität bzw. verminderte Osteoblastenaktivität entsteht.

Durch die Auswirkung der RA auf den Knochenstoffwechsel eröffnet sich die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der gesteigerten Knochenresorption und einem Vitamin K-Defizit bzw. einem suboptimalen Vitamin K-Status vorliegen kann.

#### Vitamin K bei RA-Patienten

In England wurde der Vitamin K-Serumspiegel vor und nach einer Hüftgelenkoperation bei Patienten mit Osteoarthritis und Patienten mit Oberschenkelhalsfraktur gemessen [126]. Beide Patientengruppen wiesen signifikant niedrigere Vitamin K-Serumspiegel auf als gesunde Vergleichspersonen. Für OC, ucOC und Vitamin D<sub>3</sub> wurden keine Unterschiede gefunden.

Eine aktuelle Studie untersuchte den Einfluss einer Vitamin E-Supplementation (12 Wochen 1000 IU RRR- $\alpha$ -Tocopherol/d) auf den Vitamin K-Status bei RA-Patienten [127]. Dabei stieg die Konzentration von PIVKA-II signifikant, während die anderen

## 1. Einleitung

Parameter des Vitamin K-Status (Plasmaphyllochinon, ucOC%) keine Veränderung zeigten.

Da die entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankung nicht nur durch eine gelenknah auftretende OP, sondern auch durch einen systemischen Knochenmasseverlust charakterisiert ist [128], ist es sinnvoll, biochemische Marker zur Untersuchung des Knochenturnovers einzubeziehen. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Dissertation der Vitamin K-Serumspiegel von RA-Patienten im Zusammenhang mit Knochenresorptionsmarkern wie PYD und DPD und Knochenformationsmarkern wie dem Osteokalzin untersucht.

### 1.7.4. Kardiologische Erkrankungen

Zu den Herz-Kreislauf-Erkrankungen zählen die kardiologischen Erkrankungen sowie arterielle und venöse Gefäßerkrankungen mit der Folge von Durchblutungsstörungen. Eine häufige Erscheinungsform ist die arterielle Hypertonie, die einen Risikofaktor für die Arteriosklerose der Koronararterien darstellt und damit zur koronaren Herzkrankheit führen kann.

Die medikamentöse Behandlung der arteriellen Hypertonie erfolgt in Stufentherapie unter Anwendung verschiedener Antihypertensiva [51]. Daneben spielen Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien und Vitamin K-Antagonisten (sh. Punkt 1.4.) eine wichtige Rolle.

In der vorliegenden Dissertation werden Patienten mit arterieller Hypertonie, unter verschiedenen Medikationen, hinsichtlich ihres Vitamin K-Status verglichen. Es handelt sich dabei um Patienten unter der Therapie von Vitamin K-Antagonist Falithrom (FT) sowie um Patienten unter der Therapie von Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure (ASS). Patienten unter der Therapie sonstiger Präparate (SP) wurden zu einer weiteren Gruppe zusammengefasst.

#### Vitamin K bei Patienten mit kardiologischen Erkrankungen bzw. bei Patienten mit verschiedenen Medikationen

Die Therapie mit Heparin ist mit einem erhöhten Risiko für OP verbunden, da das Wachstum der Osteoblasten gehemmt wird. Dieses Risiko kann durch Einnahme von niedermolekularem (NMH) anstelle von unfractioniertem Heparinen (UFH) vermindert werden [129 - 131]. Andere Studien zeigten keine Unterschiede zwischen NMH und UFH [132]. Nach Monreal et al., 1991 [129] wurde die Abnahme der BMD auch bei

## 1. Einleitung

Cumarinderivat-Einnahme beschrieben. Fiore et al., 1990 [133] bestätigten einen geringeren Knochenmineralgehalt bei Frauen mit Cumarinderivat-Einnahme. Nach Caraballo et al., 1999 [134] bedeutete die Einnahme von oralen Antikoagulantien eine Erhöhung des Risikos für vertebrale - sowie Rippenfrakturen. Bei einer anderen Studie wurden nur Veränderungen der BMD des ultradistalen Radius beschrieben. Die Risikoerhöhung für Frakturen sollte deshalb mit Zurückhaltung betrachtet werden [116], obwohl Daten existieren, die bei Warfarineinnahme eine Reduktion der axialen und peripheren BMD belegen [135].

Damit sind die Einflüsse von Vitamin K-Antagonisten bzw. Cumarinderivaten auf den Knochenstoffwechsel noch zweifelhaft (Tab. 6).

**Tabelle 6:** Studien zur Medikation mit Vitamin K-Antagonisten und deren Wirkung auf den Knochenstatus (grau hinterlegte Studien widerlegen negativen Zusammenhang)

Studie	Population	Parameter	Ergebnisse
Piro et al. (1982) [136]	17 Erwachsene unter Coumadin-Langzeittherapie	Metacarpale BMD	Keine Abnahme der BMD innerhalb von 4 Jahren festgestellt.
Fiore et al. (1990) [133]	117 Frauen: 56 unter Acenocoumaroltherapie; 61 Kontrollpersonen	Knochenmineralgehalt BMD des Radius, Ca, P, PTH, APH, OC, Krea, Calcitonin	Normale Serumkonzentration von Ca, P, APH, PTH, Calcitonin und OC; Signifikante Unterschiede zwischen BMD und Knochenmineralgehalt (bei Frauen unter Antikoagulantientherapie niedriger)
Resch et al. (1991) [138]	78 Patienten unter Phenprocoumontherapie (43F, 35M)	Peripherer Knochenmineralgehalt, OC	Peripherer Knochenmineralgehalt und OC waren signifikant niedriger bei Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen
Monreal et al. (1991) [129]	80 Patienten (36M, 44F), 28 mit UFH-, 24 mit NMH- und 28 mit Coumarintherapie für 3 Monate	BMD	Zu Beginn keine Unterschiede der BMD, nach 3 Monaten verringerte sich BMD in allen Gruppen, Frakturen: 3 in UFH-, 1 in NMH- und 1 Coumadin- Gruppe
Rosen et al. (1993) [100]	50 Patienten unter Warfarineinnahme, 50 Kontrollpersonen	BMD	Keine Unterschiede in BMD zwischen beiden Gruppen
Jamal et al. (1998) [137]	6201 postmenopausale Frauen (6052 ohne 149 mit Warfarineinnahme)	BMD, Frakturen, Knochenverlust (3,5 Jahre)	Gruppen wiesen gleiche BMD, gleichen Knochenverlust- und Frakturnrate auf
Caraballo et al. (1999) [134]	1244 Frauen mit Venenthromboembolien über 24 Jahre beobachtet, 493 mit Heparin- und 545 mit Dicumarol- oder Warfarineinnahme	Frakturen	Einnahme von oralen Antikoagulantien stand mit erhöhtem Risiko für vertebrale – und Rippenfrakturen in Verbindung



### 1.8. Bioverfügbarkeit von Vitamin K

Es existieren bereits Untersuchungen über die Bioverfügbarkeit von Phyllochinon verschiedener Nahrungsmittel für den Menschen. Außerdem stehen Tabellen, die den Vitamin K-Gehalt von Lebensmitteln angeben, in überarbeiteter und erweiterter Form aus den USA zur Verfügung [9].

Die Bioverfügbarkeit von Phyllochinon sowie verschiedenen Menachinonen variiert mit der Lipidlöslichkeit, weshalb beim Menschen die Gallensaftsekretion eine zentrale Stellung einnimmt [139].

Eine niederländische Studie zeigte [140], dass die relative Bioverfügbarkeit von Vitamin K, gemessen als AUC, in Form von gekochtem Spinat 4 % der eines Supplementes (Konakion) entspricht. Die Bioverfügbarkeit konnte um ein Dreifaches gesteigert werden, mit der Zugabe von Butter zum Spinat. Damit wurden weniger als 10 % des Vitamin K von Gemüse absorbiert, wogegen bei einem pharmazeutischen Präparat über 80 % resorbiert werden [16].

Garber et al., 1999 [141] zeigten, dass bei einer Aufnahme von 500 µg Vitamin K mit einer 400 kcal Mahlzeit (27 % Energie von Fett), die relative Absorption aus Spinat 5- bis 6-fach gegenüber einer Phyllochinontablette erniedrigt war. Damit konnte davon ausgegangen werden, dass Phyllochinon im Gemüse weniger als 20 % gegenüber dem Phyllochinon im pharmazeutischen Präparat bioverfügbar ist.

Bei Patienten mit Lipidmalabsorptionssyndrom wird Vitamin K kaum oder ungenügend absorbiert, da für eine effiziente Absorption im Verdauungstrakt Nahrungsfett erforderlich ist [13]. Die Menge an Nahrungsfett, die für eine optimale Absorption von Vitamin K notwendig ist, wurde bisher nicht bestimmt.

Untersuchungen zur relativen Bioverfügbarkeit von Vitamin K und Auswirkungen auf den ucOC%- Spiegel liegen von Booth et al., 1999 [66] und Binkley et al., 2002 [142] vor. Erstere hatten eine normale Mischkost ( $100 \pm 12$  µg/d) gegenüber zwei mit Vitamin K angereicherten Mischkostformen, durch zusätzliche Aufnahme von Brokkoli ( $377 \pm 46$  µg/d) oder durch Zugabe von Vitamin K angereichertem Öl ( $417 \pm 45$  µg/d), getestet. Bei dieser Studie wurde bei den supplementierten Kostformen ein Anstieg der Vitamin K-Serumkonzentration sowie eine Abnahme von ucOC% bei den Probanden festgestellt, aber keine Veränderung der urinären Gla-Exkretion.

Binkley et al., 2002 [142] stellte im Humanversuch mittels verschiedener Vitamin K-Dosierungen von 250 bis 2000 µg/d fest, dass eine maximale Reduktion des ucOC-Serumspiegels durch eine Aufnahmemenge von 1 mg Vitamin K möglich ist.

## 1. Einleitung

Ob und in welchem Ausmaß eine einmalige Aufnahme von Vitamin K in verschiedener Form (Nahrungsmittel, pharmazeutisches Präparat), neben der Vitamin K- auf die OC- und ucOC-Serumkonzentration wirkt, stellt einen Schwerpunkt vorliegender Dissertation dar.

## 2. Zielstellung

### 1. ***Der erste Schwerpunkt dieser Dissertation beschäftigt sich mit der Untersuchung von Normalpersonen im Vergleich zu Patienten mit verschiedenen internistischen Erkrankungen.***

- 1.1. In Deutschland existieren bisher keine Referenzwerte für die Serumkonzentrationen von Vitamin K und dessen meist beeinflussten Parametern, OC und ucOC. Die gewonnenen Daten der NP dienen zum Vergleich mit den untersuchten Patientenpopulationen, um festzustellen, ob eine Vitamin K-Mangelsituation vorliegt.
- 1.2. Die Untersuchungen der OP-, ROP- und RA-Patienten sollen zur Aufklärung der Rolle des Vitamin K und seiner Funktion bei der Karboxylierung des Osteokalzins bei diesen Erkrankungen beitragen. Es sollen Zusammenhänge bzw. Verbindungen des Vitamin K-, OC- und ucOC-Serumspiegels geklärt und erläutert sowie deren klinische Relevanz für die einzelnen Erkrankungen diskutiert werden.
- 1.3. Bei den OP- und ROP-Patienten liegen die Daten von histomorphometrischen Parametern vor. Es soll erstmals der Zusammenhang dieser zum Vitamin K-, OC- und ucOC-Serumspiegel untersucht werden. Es gilt Korrelationen nachzuweisen und deren Bedeutung im Verlauf oder in der Therapie der jeweiligen Erkrankung zu diskutieren.
- 1.4. Bei den ROP-Patienten soll der Vitamin K-Serumspiegel im Zusammenhang mit der Entstehung eines HPT bzw. mit dem PTH-Serumspiegel untersucht werden (sh. Punkt 1.7.2.) und die Beziehung des Vitamin K- zum Kalziumserumspiegel.
- 1.5. Die Untersuchung der KAP wird aufgrund der Medikation mit Vitamin K-Antagonisten bearbeitet, um den resultierenden Vitamin K-Serumspiegel zu bewerten. Bisherige Studien untersuchten bei Einnahme von Antikoagulantien, deren Wirkung auf die BMD, aber seltener den resultierenden Vitamin K-Serumspiegel. Deshalb werden in dieser Dissertation Patienten unter Antikoagulantientherapie in ihrem Vitamin K-, OC- und ucOC-Serumspiegel mit Patienten unter weiteren Therapien verglichen, um Schlussfolgerungen für den Umgang, die Anwendung und (Aus-)Wirkung der verschiedenen Präparate zu ziehen.

## 2. Zielstellung

- 1.6. Bei allen vier Patientenpopulationen wird ein Vergleich mit den NP vorgenommen, der Auskunft über das Vorliegen eines Vitamin K-Defizits bei den Patienten geben soll. Die Auswirkungen dieser Vitamin K-Serumspiegel auf die OC- und ucOC-Serumkonzentration sowie auf den Knochenstoffwechsel soll ebenfalls diskutiert werden.

## **2. Der zweite Schwerpunkt beschäftigt sich mit zwei Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Vitamin K unter Einbeziehung der OC- und ucOC-Serumkonzentrationen.**

- 2.1. Der Ein-Proband-Versuch beinhaltet eine zweimonatige Vitamin K-Supplementation, um deren Auswirkungen auf den OC- und ucOC-Serumspiegel zu beschreiben.
- 2.2. Die einmalige Aufnahme von Vitamin K in Form eines Lebensmittels, oral applizierbarer Pharmaka und einer i.m. Injektion wird in einer weiteren Studie untersucht:
  - es soll das unterschiedliche Ausmaß der ansteigenden Vitamin K-Serumkonzentration in Abhängigkeit der jeweiligen Prüfsubstanz diskutiert werden,
  - Berechnungen von  $c_{\max}$ ,  $t_{\max}$  und AUC dienen zur pharmakokinetischen Bewertung und zur Berechnung der relativen Bioverfügbarkeit, bei welcher die Prüfsubstanzen im prozentualen Verhältnis der i.m. Injektion (100 %) angegeben werdenund
  - es sollen die Auswirkungen auf die Serumkonzentrationen von OC und ucOC dargestellt, dokumentiert und erläutert werden.

### 3. Analytische und Statistische Methoden

#### 3.1. Bestimmung von Vitamin K<sub>1</sub> im Humanserum [143]

##### 3.1.1. Chemikalien und Geräte

###### Chemikalien

- Ethanol, Hexan, Methanol (HPLC, reagent grade) – Scharlau Chemie S.A., Barcelona, Spanien
- Diethylether (reinst), Natriumacetat (suprapur<sup>®</sup>, wasserfrei, 99,99), Aceton (zur Synthese), Essigsäure (99-100% zur Synthese), Zinkchlorid (selectipur<sup>®</sup>) – Merck KGaA Darmstadt, Deutschland
- Zink, Staub (< 10 micron, 98+%) – Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Deutschland
- Stickstoffgas (Reinheit 5.0)- Linde Gas, Deutschland
- Vitamin K<sub>1</sub> (> 99%, HPLC) – Fluka Chemie GmbH, Buchs, Schweiz
- Menachinon-6 – Hoffmann La Roche, Basel, Schweiz

###### Geräte

- Zentrifuge, Hettich-Universal 30RF<sup>®</sup> – Hettich GmbH, Tuttlingen
- Thermoblock- Probenkonzentrator mit Stickstoffgebläse – Techne, Cambridge
- SPE-Vakuumstation – Waters, Irland
- Membranpumpe – Vacuubrand GmbH & Co Technik für Vakuumsysteme, Wertheim, Deutschland

##### 3.1.2. Probenvorbereitung

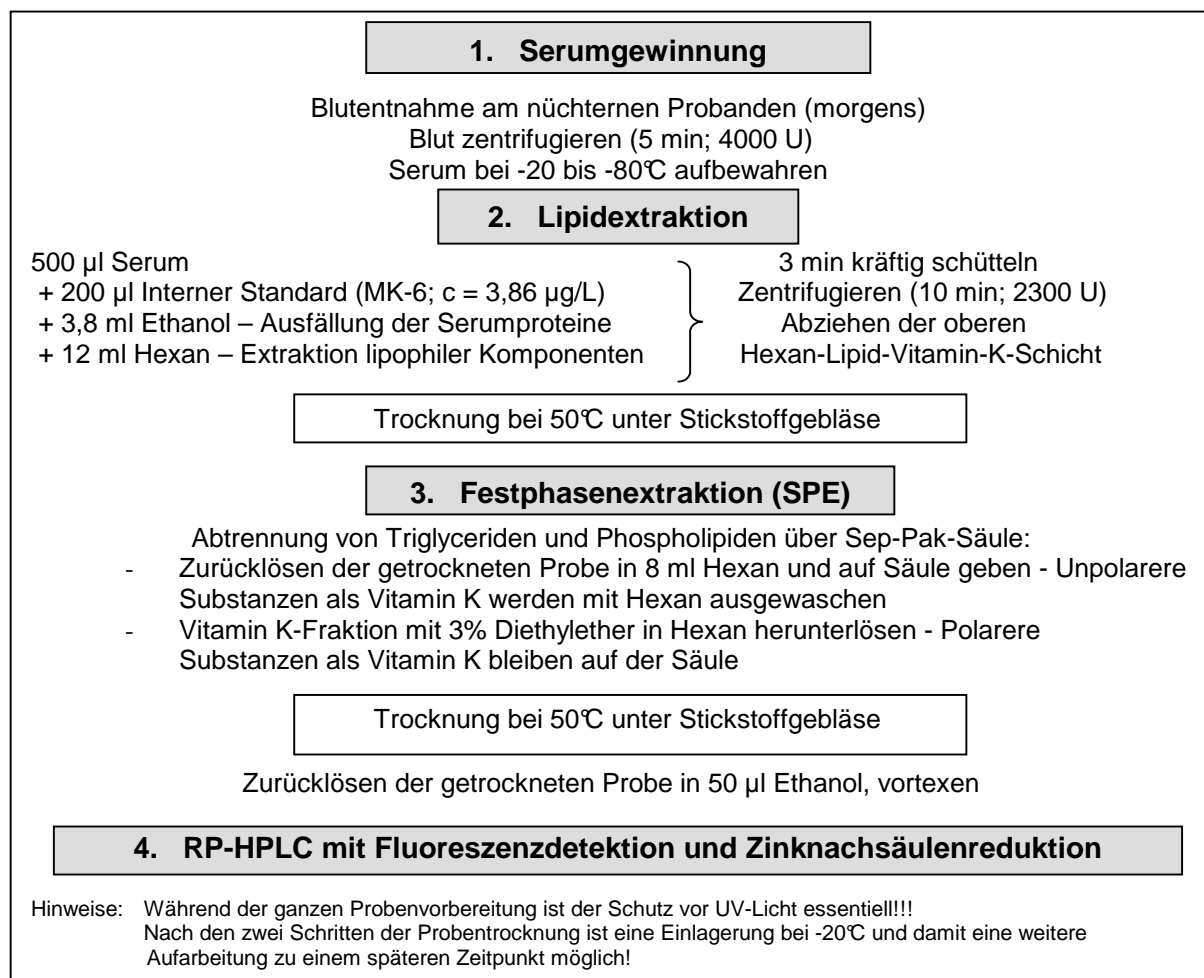
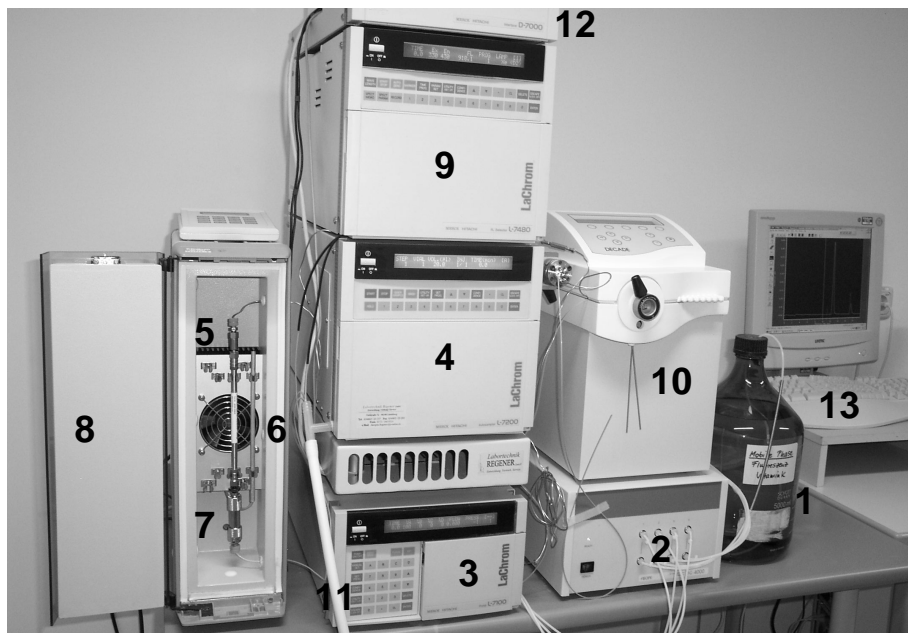


Abbildung 6: Probenvorbereitungsschema zur Bestimmung von Vitamin K<sub>1</sub> im Humanserum

### 3.1.3. RP-HPLC-Messverfahren und Konzentrationsberechnung

Der Aufbau der HPLC-Anlage ist in Abbildung 7 dargestellt. Das Messprinzip beruht auf der Umwandlung von Phyllochinon zum fluoreszierenden Hydrochinon mittels Reduktion im Zinknachsäulenreaktor. Eine durch Kalibrierung gewonnene lineare Gleichung, in die Volumen und Konzentration des internen Standards und das verwendete Serumvolumen eingehen, ermöglicht die Konzentrationsberechnung von Phyllochinon in ng/ml Serum.



**Abbildung 7: Aufbau der HPLC-Anlage zur Messung von Phyllochinon**

1 Mobile Phase (Methanol mit Zinksäurelösung); 2 Degasser, DG-4000 (Recipe); 3 HPLC-Pumpe, La Chrom L-7400 (Merck), Fluß 0,8 ml/min; 4 Autosampler, La Chrom L-7200 (Merck); 5 Vorsäule, Hypersil-BDS-C18; 3µm, 10 x 4,6 mm; 6 Hauptsäule, Hypersil-BDS-C18; 3µm, 150 x 4,6 mm; 7 Nachsäule 20 x 4 mm, Zinkstauffüllung (Partikelgröße < 10 µm); 8 Säulenofen, 35°C; 9 Fluoreszenzdetektor, La Chrom L-7480 (Merck),  $\lambda_{\text{ex}} = 330 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{em}} = 430 \text{ nm}$ ; 10 wahlweise Elektrochemische Detektion (Antec Modell) möglich; 11 Schlauch zum Abfallgefäß; 12 Interface, La Chrom D-7000 (Merck); 13 PC mit HSM-Programmauswertung

### 3.1.4. Charakteristika zur Methodenvvalidierung

Es soll die Zuverlässigkeit der verwendeten Methode dargestellt werden, da sie eine notwendige Maßnahme der Qualitätssicherung in der Routineanalytik ist [144].

#### Mess- und Arbeitsbereich, Kalibrierung und Regressionsanalyse

Der Arbeitsbereich dieser Methode ist durch neun Kalibrationsstandards festgelegt, die jeweils zu Beginn eines Analysentages in das HPLC-System injiziert werden. Zur Kalibrierung wird eine Mehrpunkt-Eichung dieser neun Standardkonzentrationen vorgenommen, welche aus Vitamin K<sub>1</sub> und MK-6 in Ethanol bestehen. Das Peakflächenverhältnis K<sub>1</sub>/MK-6 von Standard 1 bis Standard 9 liegt im analytisch relevanten Bereich. Die Kalibriergerade wird durch lineare Regression ermittelt.

#### Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze ist definiert als kleinste Konzentration des Analyten in der Probe, die qualitativ noch erfasst werden kann. In der Chromatographie gilt das zwei- bis dreifache des Grundlinienrauschens als Nachweisgrenze [144]. Dazu werden Lösungen so weit verdünnt, bis das Messsignal die Höhe des dreifachen Rauschsignals überschreitet. Für die verwendete Methode wurde 0,04 ng/ml als Nachweisgrenze ermittelt.

#### Präzision und Reproduzierbarkeit

Über einen längeren Zeitraum wurde das Analyseverfahren auf gleichbleibende Präzision und Richtigkeit der Ergebnisse überprüft. Dazu wurden ein Intra- und Interassay durchgeführt. Die Intraassay-Varianz der Methode beinhaltete die mehrfache Bestimmung eines Poolserums in einem Ansatz und an einem Tag. Die Interassay-Varianz (Reproduzierbarkeit) wurde durch mehrfache Messung eines Poolserums an verschiedenen Tagen ermittelt. Die Schwankungen der Messwerte werden als Variationskoeffizient berechnet und in Tabelle 7 aufgeführt.

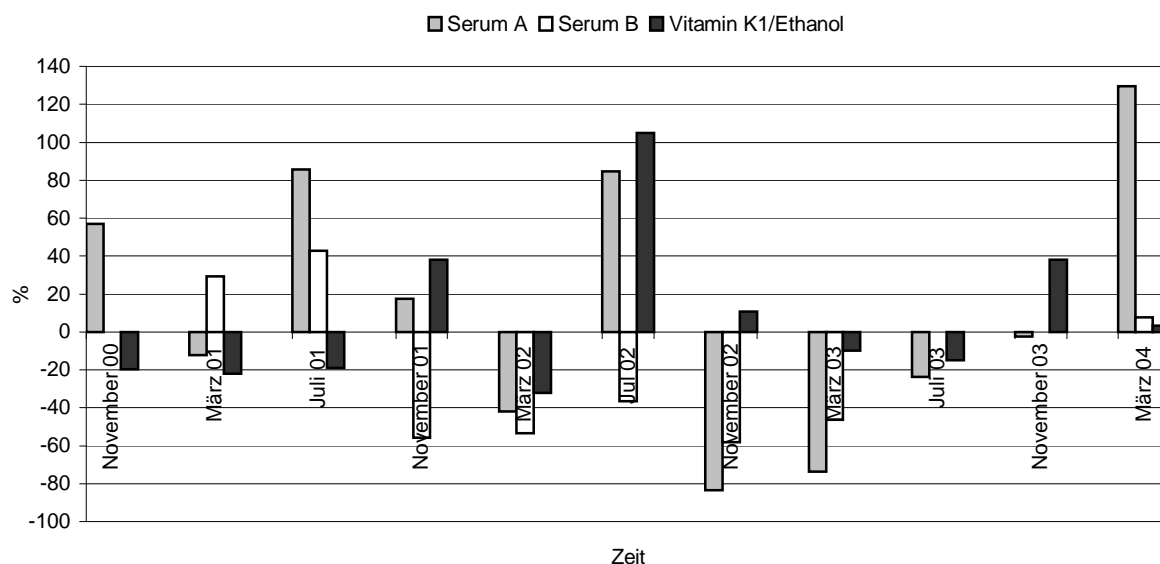
**Tabelle 7: Intra- und Interassayvarianz der HPLC-Bestimmungsmethode von Vitamin K<sub>1</sub>**

Intraassay-Varianz			Interassay-Varianz		
Mittelwert $\pm$ SD ng/ml	N	VK %	Mittelwert $\pm$ SD ng/ml	N	VK %
0,85 $\pm$ 0,10	10	11,1	0,45 $\pm$ 0,10	25	20

#### Richtigkeit

Die Richtigkeit stellt das Maß für die Abweichung des Messwertes vom richtigen Wert aufgrund systematischer Fehler dar [144]. Bei dieser Methode konnte die Richtigkeit durch die Teilnahme an einem Ringversuch bzw. dem KEQAS (Vitamin K External Quality Assurance Scheme) ermittelt werden. In diesem externen Qualitätssicherungsschema werden drei Proben (Serum A, Serum B, Vitamin K<sub>1</sub>/Ethanol) von Laboratorien verschiedener Länder (hier 23 Teilnehmer) gemessen. Es ist zu beachten, dass die Methode zur Bestimmung von Vitamin K extrem sensibel und insbesondere beim Messen von biologischen Matrices sehr störanfällig ist. Demzufolge ergibt sich beim Messen einer Probe durch mehrere Laboratorien eine große Variationsbreite der Ergebnisse. Das CV (%) liegt momentan zwischen 12 und 70 %, was die enorme Schwankungsbreite der gemessenen Vitamin K-Konzentrationen der einzelnen Teilnehmer verdeutlicht. In Abbildung 8 sind die prozentualen Abweichungen der Ergebnisse des Jenaer Rheumalabors vom Mittelwert des KEQAS dargestellt.

### 3. Analytische und Statistische Methoden



**Abbildung 8: Prozentuale Abweichung der Ergebnisse des Rheumalabors (Jena) vom Mittelwert des KEQAS von November 2000 bis März 2004**

#### Wiederfindung

Mittels Wiederfindungsrate wird überprüft, ob bei der Probenvorbereitung ein Teil der Substanz verloren gegangen ist. Zur Bestimmung der Wiederfindung wurde ein entsprechendes Poolserum mit verschiedenen Volumina (2, 4, 6, 8, 10, 20, 40, 60, 80, 100 µl) an Vitamin K<sub>1</sub> (c = 22,5 µg/L) aufgestockt, aufgearbeitet, analysiert und anschließend die jeweilige Wiederfindungsrate berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 aufgeführt.

**Tabelle 8: Ergebnisse von Wiederfindungsversuchen der Vitamin K-Bestimmungsmethode**

zugesetztes Vitamin K <sub>1</sub> ng/ml	endogenes Vitamin K <sub>1</sub> ng/ml	erwarteter Wert ng/ml	wiedergefundenes Vitamin K <sub>1</sub> ng/ml	Wiederfindung %	Mittlere Wiederfindung % ± SD
4,50	1,06	5,56	5,21	93,7	<b>99,5 ± 5,72</b>
3,60	1,06	4,66	4,24	91,0	
2,70	1,06	3,76	3,46	92,2	
	1,32	4,02	3,87	96,2	
1,80	1,06	2,86	2,94	103	
	1,32	3,12	2,98	95,6	
0,90	1,06	1,96	1,90	97,0	
	1,32	2,22	2,01	90,5	
0,45	0,83	1,28	1,37	107	
	0,60	1,05	1,05	100	
	0,83	1,19	1,30	109	
	0,48	0,84	0,87	104	
0,36	0,60	0,96	1,03	107	
	0,87	1,23	1,27	103	
	0,47	0,83	0,83	100	
	1,32	1,59	1,65	104	
	0,83	1,10	1,15	105	
0,27	0,48	0,75	0,77	103	
	0,87	1,14	1,22	107	
	1,32	1,50	1,34	89,1	
	0,83	1,01	1,05	104	
0,18	0,60	0,78	0,79	101	
	0,47	0,65	0,63	97	
	1,06	1,15	1,11	96,4	
0,09	1,32	1,41	1,33	94,3	
	0,53	0,62	0,60	97,0	



#### 3.2. *Bestimmung von Osteokalzin mittels Enzymimmunoassay*

Es existieren zahlreiche Möglichkeiten zur Bestimmung des Osteokalzins durch Immunoassays. Neben Enzymimmunoassays (z.B. NovoCalcin<sup>®</sup>-EIA von Metra Biosystems GmbH oder Gla-type Osteocalcin-EIA von Zymed<sup>™</sup> Laboratories) können auch kompetitive Radioimmunoassays (z.B. OSCAtest<sup>®</sup> von Brahms Diagnostica GmbH) oder Lumineszenzimmunoassays (z.B. LUMItest<sup>®</sup> von Brahms Diagnostica GmbH) verwendet werden. Der Nachteil dieser Tests besteht darin, dass das Gesamtosteokalzin erfasst und damit nicht zwischen karboxyliertem und unterkarboxyliertem Osteokalzin unterschieden wird. Bei der Untersuchung des Einflusses von Vitamin K auf das Vorkommen von Osteokalzin in karboxylierter und unterkarboxylierter Form ist diese spezifische Unterscheidung unumgänglich. Aus der Literatur sind verschiedene Methoden zur Bestimmung des ucOC bekannt, wie z.B.: die Hydroxylapatit- oder Bariumsulfatbindungsmethode [145]. Als effektiv und zeitsparend bietet sich die Bestimmung von intaktem (Gla-OC bzw. OC) und unterkarboxyliertem (Glu-OC bzw. ucOC) Osteokalzin mit je einem spezifischen ELISA, möglichst einer Firma, aufgrund der Vergleichbarkeit an. Der einzig verfügbare Anbieter ist in diesem Fall die Firma Takara Shuzo Co., Ltd., Japan. Das Messprinzip dieser kompetitiven Enzymimmunoassays beruht auf der Sandwich-Technik.

Fehler in der Bestimmung von ucOC können dadurch minimiert werden, dass es als prozentualer Anteil am Gesamtosteokalzin angegeben wird (ucOC%) [145]. UcOC% gilt als sensiblerer Marker des Vitamin K-Status als OC oder ucOC allein [146].

#### 3.3. *Bestimmung sonstiger Parameter*

Eine Reihe von Parametern der vorliegenden Patientenpopulationen basieren auf Messungen, die durch das Routinelabor des Klinikums der FSU-Jena vorgenommen wurden (Tab. 9).

**Tabelle 9: Bestimmungsmethoden und Referenzwerte der im Routinelabor des Klinikums der FSU-Jena gemessenen Parameter**

Parameter	Methode	Referenzwerte bzw. Normalbereich
<b>Gesamt-cholesterol</b>	Beckman Coulter Kit (enzymatische Cholesterol-Oxidase-Peroxidase Technik [147], Synchron® LX 20, Beckman Coulter, Brea CA	3,1 – 5,2 mmol/L
<b>TG</b>	Enzymatische Glycerophosphat-Oxidase-Peroxidase Technik [148], Beckman Coulter Kit, Synchron® LX 20, Beckman Coulter, Brea CA	0,35 – 2,3 mmol/L
<b>HDL-Cholesterol</b>	WAKO Kit, Synchron® LX 20, Beckman Coulter, Brea CA	Männer: 1,15 – 1,40 mmol/L Frauen: 1,35 – 1,80 mmol/L
<b>LDL-Cholesterol</b>	berechnet durch die Friedewald-Formel [149] [LDL-Cholesterol = Gesamtcholesterol–HDL-Cholesterol–(TG/2,2)] oder bei TG > 4 mmol/L, elektrophoretische Technik [150], Progen Kit (Heidelberg)	< 3,9 mmol/L
<b>APH</b>	kinetische Methode mit 2-Amino-2-methyl-1-propanol-Puffer (AMP) und p-Nitrophenylphosphat als Substrat, Beckman Coulter Kit (Synchron® LX 20)	1 – 2.85 µmol/L*s
<b>Vitamin D</b>	Radioimmunoassay, Nichols Institute Diagnostics	Vitamin D <sub>2</sub> : 16 – 74 ng/ml Vitamin D <sub>3</sub> : 19,9 – 67,0 pg/ml
<b>Gesamtprotein</b>	kinetischer Biuret-Methode, Synchron® LX 20	61 – 79 g/L
<b>Albumin</b>	Synchron® LX 20-System, digitale bichromatische Endpunktmethode mit Bromkresolpurpur (BCP)-Reagenz	35 – 48 g/L
<b>Kreatinin (Serum &amp; Urin)</b>	Synchron® LX 20-System nach kinetischer Jaffe-Methode	Krea <sub>S</sub> : Männer 62 – 106 µmol/L Frauen 35 – 88 µmol/L Krea <sub>U</sub> : 8 – 26,5 µmol/L
<b>Kalzium</b>	indirekte Potentiometrie, Synchron® LX 20-System	2,23 – 2,58 mmol/L
<b>Phosphat</b>	kinetische Methode, Synchron® LX 20-System	0,78 – 1,53 mmol/L
<b>PTH</b>	Chemilumineszenz-Immunoassay von Nichols Institute Diagnostics (USA)	10 - 65 ng/L

Im rheumatologischen Forschungslabor erfolgte die Messung der **Pyridinium-Derivate** Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) im Urin. Beide sind als Querverbindungsprodukte (Crosslinks) für die Stabilität des Kollagens verantwortlich. Die aufwendige Probenvorbereitung setzt sich aus Hydrolyse und Partitionschromatographie zusammen, gefolgt von einer HPLC-Messung. Sie werden beide in nmol je mmol Kreatinin im Urin angegeben. Die Referenzwerte für PYD betragen 30 – 50 nmol/mmol Krea<sub>U</sub> und für DPD 6,5 – 13,5 nmol/mmol Krea<sub>U</sub>.

Die **Knochenmineraldichte** (bone mineral density, BMD) der Patienten wurde mittels Messung am Gerät QDR 4500A, Hologic, beruhend auf der DXA-Technik (dual x-ray absorptiometry), bestimmt. Die Messergebnisse wurden entsprechend der WHO-Kriterien [151] eingeschätzt und beurteilt (T-score: > 0 SD kein Frakturrisiko; 0 bis –1 SD leicht erhöhtes Frakturrisiko; –1 bis –2,5 Osteopenie; < –2,5 OP).

Die **Beckenkammbiospien** wurden nach den Kriterien der ASBMR (American Society for Bone and Mineral Research) ausgewertet [152, 153]. Die Entnahme des Knochens erfolgte durch vertikale Biopsie am vorderen Beckenkamm. Die Knochenzylinder wurden unentkalkt in Methylmetacrylat eingebettet und nach Aushärtung am Hartschnittmikrotom geschnitten. Anschließend erfolgte die Färbung nach Masson-Goldner, Giemsa oder Gomori. Die Bewertung wurde durch Auszählung von 50 Feldern im Merz-Gitter vorgenommen. Man erhält folgende statische histomorphometrische Parameter:

- Osteoidoberfläche (osteoid surface, OS) in % der Knochenoberfläche (bone surface, BS), OS/BS %
- osteoblastenbesetzte Oberfläche, Ob.S/BS %
- Erosionsoberfläche, ES/BS %
- osteoklastenbesetzte Oberfläche, Oc.S/BS %

Folgende dynamische Parameter wurden nach oraler Tetrazyklineinnahme [am Tag 1 und 2 sowie Tag 11 und 12 vor der Knochenentnahme (am Tag 16) je 3 x 250 mg Oxytetracyclin] gewonnen:

- Ausmaß der Tetrazyklinablagerung an der endostalen Oberfläche (mineralizing surface, MS in  $\mu\text{m}^3$ ), MS/BS %
- Abstand zwischen den Tetrazyklinablagerungen = Mineralappositionsrate, MAR in  $\mu\text{m}^2/\text{d}$ .

Die Knochenbildungsrate (BFR in  $\mu\text{m}/\text{a}$ ) bezogen auf die BS, stellt das Produkt von MS und MAR dar.

Die Knochenbildung wird nach der MS klassifiziert [154]: low < 6 %, normal 6 – 10 % und high > 10 % und die Knochenresorption nach der Oc.S [154]: low < 1 %, normal 1 – 3 %, high > 3 %.

OS/BS, Ob.S/BS, MS/BS, MAR und BFR verkörpern Parameter des Knochenaufbaus und ES/BS und Oc.S/BS des Knochenabbaus.

#### 3.4. Statistische Methoden

Die Auswertung der Daten wurde mit den Computerprogrammen Microsoft-Excel 7.0<sup>®</sup> (Microsoft Corporation Int.) und SPSS 10.0 für Windows<sup>®</sup> (SPSS Incorporation Int.) durchgeführt.

Die Ergebnisse wurden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Testes auf die Verträglichkeit mit einer Normalverteilung untersucht. Dabei gilt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha > 0,05$  als verträglich mit einer Normalverteilung.

### 3. Analytische und Statistische Methoden

Für die deskriptive Statistik wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median und 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Die Korrelationen der Parameter untereinander wurden bei nicht normalverteilten Merkmalen mit Hilfe des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten ermittelt. Es wurden p-Werte für die statistische Signifikanz angegeben. Ein p-Wert von  $\leq 0,05$  wurde als signifikant angesehen.

Zur Ermittlung der Signifikanz von Unterschieden zwischen Geschlechtern, Diagnoseformen oder zwischen Normalpersonen und Patienten wurde der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben angewandt (Signifikanz bei  $p < 0,05$ ). Für Unterschiede mit vielseitiger Fragestellung z.B. zwischen mehreren Diagnoseformen bzw. zwischen allen Populationen wurde der Kruskal-Wallis-H-Test verwendet (Signifikanz bei  $p < 0,05$ ).

#### 3.5. *Pharmakokinetische Methoden*

Für die pharmakokinetische Auswertung wurde das Softwarepaket TOPFIT, Version 2.0 verwendet [155]. Die Berechnungen des Programmes, beruhen auf numerischer Integration von Differentialgleichungen, denen die allgemeine pharmakokinetische Modellfunktion zugrunde liegt. Die berechneten pharmakokinetischen Parameter mit ihrer Bedeutung werden unter Punkt 5.1. beschrieben.

## 4. Aufgabenteil I: Messung des Vitamin K-Serumspiegels bei ausgewählten internistischen Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Personen

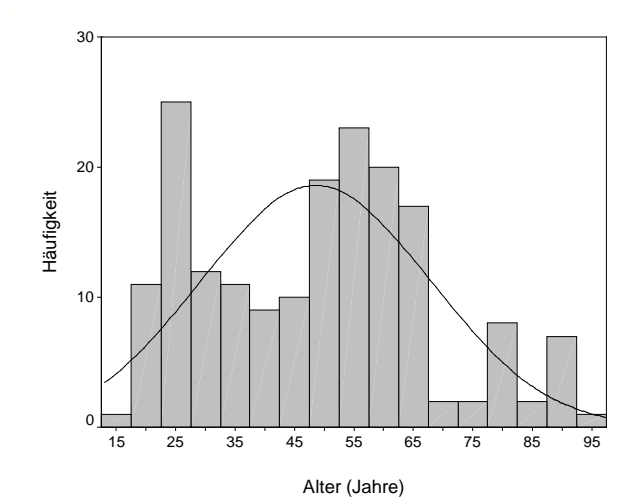
### 4.1. Kontrollpersonen

180 gesunde Personen (74 M, 106 F) wurden über einen Zeitraum von 3 Jahren rekrutiert (Tab. 10). Knochenerkrankungen jeglicher Art, Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, Blutgerinnungs- sowie Fettstoffwechselstörungen u.a. den Vitamin K-Metabolismus beeinflussende Erkrankungen lagen nicht vor. Darüberhinaus wurden keine Medikamente, die mit Vitamin K interagieren, von den Personen eingenommen.

**Tabelle 10: Beschreibung der Normalpersonen**

	Gesamtpopulation	M	F
n	180	74	106
Alter (J)	48,6 ± 19,3	43,2 ± 17,7	52,4 ± 19,5
Mann-Whitney-U-Test		0,003	

Die Altersspanne der NP reichte von 16 bis 95 Jahren. Es lag eine Altersnormalverteilung vor (Abb. 9).



**Abbildung 9: Altersverteilung der Normalpersonen (Normalverteilung)**

Die Probanden wurden in Altersdekaden eingeteilt (Tab. 11). Für eine vergleichbare Gruppenstärke, wurden 7 Personen unter 20 Jahre der 3. Altersdekade angerechnet und 13 Personen über 80 Jahre der 8. Altersdekade.

**Tabelle 11: Einteilung der NP in Altersdekaden**

Alters-dekade	Alters-spanne (J)	n	Geschlechterverteilung	
			n M	n F
3.*	< 30	42	22	20
4.	30 – 39	22	15	7
5.	40 – 49	27	9	18
6.	50 – 59	35	12	23
7.	60 – 69	33	11	22
8.**	≥ 70	21	5	16

\* 7 Personen im Alter von 16-19 Jahren einbezogen

\*\* 7 Personen im Alter von 80-89 Jahren und 6 Personen im Alter von 91-95 Jahren einbezogen

Neben der Betrachtung der einzelnen Altersdekaden sollte ein Vergleich zwischen jüngeren und älteren Personen vorgenommen werden. Das mittlere Alter diene als Schnittstelle, d.h. Personen  $\leq 48$  Jahre wurden den Jüngeren und Personen  $> 48$  Jahre den Älteren zugeordnet. Es ergaben sich 84 jüngere (44 M, 40 F; Alter:  $31,6 \pm 9,24$  Jahre) und 96 ältere Personen (30 M, 66 F; Alter:  $63,5 \pm 12,2$  Jahre).

Zum Vergleich zwischen prä- und postmenopausalen Frauen wurden 61 postmenopausale (Alter:  $65,5 \pm 12,7$  Jahre) von 45 prämenopausalen Frauen (Alter:  $34,5 \pm 10,9$  Jahre) differenziert.

Es wurden folgende Parameter im Serum bestimmt: Vitamin K, OC, OC<sub>ges</sub>, ucOC, ucOC%, Vitamin D (25-OH-D), TG, Gesamtcholesterin, HDL, LDL. Die Konzentrationsmessungen der Serumlipide und des Vitamin D wurden nur im ersten Jahr der Rekrutierung vorgenommen und deshalb sind nur bei ca. 70 Probanden vorhanden (sh. Anhang Tab. 41).

## 4.2. Osteoporosepatienten

128 OP-Patienten [54 M (Alter:  $52,0 \pm 11,3$  Jahre); 74 F (Alter:  $57,5 \pm 11,7$  Jahre);  $p_{\text{Alter}} = 0,004$ ] wurden in der Poliklinik für Rheumatologie/Osteologie des Klinikums der FSU-Jena über einen Zeitraum von 1,5 Jahren rekrutiert. Die Altersspanne der OP-Patienten reichte von 20 bis 75 Jahren (mittleres Alter:  $55,2 \pm 11,8$  Jahre).

Die Patienten wurden nach dem Befund der Knochenhistologie den Subgruppen LTO, HTO, ZEK, NTO zugeordnet (Tab. 12). Die Probandenanzahl der Gruppen war sehr heterogen, mit weniger Patienten in der HTO- und NTO-Gruppe. Das Verhältnis der Geschlechter war, mit Ausnahme der NTO-Gruppe, ausgeglichen. Das mittlere Alter der Patienten in den Subgruppen unterschied sich nicht im Kruskal-Wallis-Test.

**Tabelle 12: Einteilung der OP-Patienten nach Knochenturnover**

Sub- gruppe	n	Geschlecht (n)		Alter (J)	Anteil an Gesamtpopulation
		M	F		
LTO	43	18	25	56,7 ± 10,8	33,6 %
HTO	29	15	14	51,1 ± 14,0	22,6 %
ZEK	40	17	23	55,7 ± 10,6	31,3 %
NTO	16	4	12	57,0 ± 12,3	12,5 %

Die weiblichen OP-Patienten wurden nach ihrem prä- bzw. postmenopausalem Status differenziert: 57 postmenopausale Frauen (62,8 ± 6,20 Jahre) und 17 prämenopausale Frauen (39,8 ± 7,60 Jahre), zwischen denen sich das Alter signifikant unterschied ( $p < 0,0001$ ).

Folgende Parameter wurden bei den OP-Patienten im Serum bestimmt: Vitamin K, OC, OC<sub>ges</sub>, ucOC, ucOC%, Vitamin D (25-OH-D), TG, Gesamtcholesterin, HDL, LDL und APH. Neben der Beckenkammbiopsie wurde die BMD-Messung (BMD<sub>L</sub>, BMD<sub>N</sub>, BMD<sub>T</sub>) durchgeführt.

#### 4.3. Patienten mit Renaler Osteopathie

47 ROP-Patienten mit HPT (Alter: 51,0 ± 14,2 Jahre) wurden rekrutiert (Tab. 13). Die Altersspanne reichte von 27 bis 78 Jahren. Die Patienten wurden nach CNI- und TNI-Patienten differenziert, deren mittleres Alter sich signifikant unterschied ( $p < 0,0001$ ). Die Dialysedauer der TNI-Patienten lag zwischen 1 und 162 Monaten.

Aufgrund der heterogenen Anzahl von Männern und Frauen (34 M, 13 F) wurde auf die statistische Untersuchung geschlechtsspezifischer Unterschiede verzichtet.

**Tabelle 13: Beschreibung der ROP-Patienten**

Diagnose nach Nierenfunktion		Gesamt	M	F
Gesamtpopulation	n	47	34	13
	Alter (J)	51,0 ± 14,2	47,4 ± 12,6	60,1 ± 14,4
CNI	n	29	18	11
	Alter (J)	56,9 ± 12,7	52,1 ± 12,2	64,7 ± 9,61
TNI	n	18	16	2
	Alter (J)	41,3 ± 10,8	42,1 ± 11,2	34,5 ± 0,71

Es wurden folgende Parameter im Serum der ROP-Patienten bestimmt: Vitamin K, OC<sub>ges</sub>, OC, ucOC, ucOC%, Vitamin D (1,25- und 25-OH-D), PTH, Ca, P, Krea<sub>S</sub>, APH und Gesamtprotein mit Albuminanteil. Im Urin wurden Krea<sub>U</sub>, PYD und DPD bestimmt. Ebenfalls wurden Knochendichtemessung und Beckenkammbiopsie vorgenommen.

#### 4.4. *Patienten mit Rheumatoider Arthritis*

65 RA-Patienten (11 M, 54 F) wurden in der Poliklinik für Rheumatologie/Osteologie des Klinikums der FSU-Jena rekrutiert. Die Altersspanne der Patienten reichte von 20 bis 79 Jahren. Der Anteil weiblicher Probanden war höher als der der männlichen (Tab. 14).

**Tabelle 14: Beschreibung der RA-Patienten**

	Gesamtpopulation	M	F
Anzahl	65	11	54
Alter (J)	61,5 ± 12,2	62,3 ± 9,57	61,3 ± 12,7
Mann-Whitney-U-Test		n. s.	

Die RA-Patienten wurden nicht nach weiteren Diagnosen bzw. medikamentöser Behandlung differenziert. Sie unterlagen zum Zeitpunkt der Rekrutierung bzw. Probenentnahme einer medikamentösen Therapie mit NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika) inklusive COX-2-Hemmern, teilweise mit Kortikosteroiden und diversen Basistherapeutika.

Es wurden folgende Parameter im Serum der RA-Patienten bestimmt: Vitamin K, OC, OC<sub>ges</sub>, ucOC, ucOC%. Im Urin wurden PYD und DPD bestimmt.

#### 4.5. *Patienten mit kardiologischen Erkrankungen*

130 KAP (90 M, 40 F) wurden innerhalb von einem Jahr, im stationären Bereich des Klinikums der FSU-Jena rekrutiert (Tab. 15). Der Anteil männlicher Probanden war höher als der der weiblichen. Die Altersspanne der Patienten reichte von 27 bis 83 Jahren (mittleres Alter: 62,4 ± 11,4 Jahre).

Bei 81 % der Patienten lag eine arterielle Hypertonie vor. Die übrigen 19 % umfassten Krankheitsbilder wie Koronare Herzkrankheit, Arrhythmie und chronische Herzinsuffizienz. Ursachen wie Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Adipositas u.ä. waren für die Erkrankungen verantwortlich.

Die KAP wurden nach ihrer Medikation differenziert (Tab. 15). Dabei ergaben sich drei Gruppen:

- 1.) Patienten unter Medikation von Vitamin K-Antagonist FT (14,6 %)
- 2.) Patienten unter Medikation von ASS (56,9 %)
- 3.) Patienten unter Medikation von sonstigen Präparaten (SP) z.B. Betarezeptoren, Kalziumkanalblocker, ACE-Hemmer, Antihypertonika bzw. -arrhythmika (28,5 %).



4. Aufgabenteil I: Messung des Vitamin K-Serumspiegels bei internistischen Erkrankungen und NP

**Tabelle 15: Einteilung der KAP nach Medikation**

		Gesamtpopulation	M	F
Gesamtpopulation	n	130	90	40
	Alter (J)	62,4 ± 11,4	62,7 ± 10,8	61,7 ± 12,6
FT	n	19	17	2
	Alter (J)	62,7 ± 11,3	63,4 ± 10,5	57,0 ± 21,2
ASS	n	74	54	20
	Alter (J)	62,6 ± 11,1	62,0 ± 10,8	64,6 ± 12,0
SP	n	37	19	18
	Alter (J)	61,7 ± 12,3	64,4 ± 11,6	59,0 ± 12,7

Es wurden folgende Parameter im Serum der KAP bestimmt: Vitamin K, OC, OC<sub>ges</sub>, ucOC, ucOC%, Vitamin D (25-OH-D), TG, Gesamtcholesterin, HDL, LDL. Die Vitamin D-Messungen wurden nur im ersten Halbjahr der Rekrutierung vorgenommen und sind deshalb nur von ca. 60 Patienten vorhanden (sh. Anhang Tab. 45).

## 5. Aufgabenteil II: Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Vitamin K

### 5.1. Bedeutung und Bewertung von Pharmakokinetik [51, 156]

Pharmakokinetik befasst sich mit dem zeitlichen Verlauf der Konzentration eines Pharmakons im Organismus. Bestimmt wird dieser Verlauf durch das Zusammenspiel von Resorption, Verteilung und Elimination. Wichtige Parameter zur Beschreibung dieser Vorgänge sind u. a. die Bioverfügbarkeit und die Halbwertszeit. Die Bioverfügbarkeit stellt eine Angabe über das Ausmaß und die Geschwindigkeit dar, in der eine Substanz resorbiert wird und am Ort der Wirkung zur Verfügung steht. Nach i.v. Applikation gilt ein Pharmakon als 100 % bioverfügbar (absolute Bioverfügbarkeit). Wird die AUC zweier Präparate ins Verhältnis gesetzt, so erhält man die relative Bioverfügbarkeit. Die Halbwertszeit stellt die Zeitspanne dar, bei der die Serumkonzentration um die Hälfte abgenommen hat.

Die Untersuchungen der vorliegenden Dissertation erforschen die Thematik der Bioverfügbarkeit von Vitamin K von oral applizierbaren Pharmaka, einem Vitamin K-reichen Lebensmittel und einer intramuskulären Injektion. Sie sollen Erkenntnisse über die Wirkung auf den Serumspiegel von OC und ucOC liefern.

Folgende pharmakokinetische Parameter wurden ermittelt:

- **AUC<sub>0-24</sub>** - Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, die proportional zur in den systemischen Kreislauf gelangten Menge des Wirkstoffes ist
- **c<sub>max</sub>** - Maß der absoluten, maximalen Wirkstoffkonzentration
- **t<sub>max</sub>** - Zeitdauer bis zum Erreichen des Konzentrationsmaximums
- **terminale Halbwertszeit (t<sub>1/2</sub>)** – sh. oben
- **Mean Resistance Time (MRT<sub>0-24</sub>)** - Mittlere Verweildauer des intakten Wirkstoffmoleküls bei seiner Disposition
- **Terminale Eliminationsrate ( $\lambda$ )** - Dispositionskonstante, wird bestimmt durch Metabolismus und Elimination

Um den Konzentrationsanstieg unabhängig von der interindividuellen Streuung der Nüchternwerte zu betrachten, wurde das Verhältnis von c<sub>max</sub> zum jeweiligen Nüchternwert berechnet [157].

Zur Berechnung der relativen Bioverfügbarkeit wurde die i.m. Injektion 100 % gesetzt und die anderen Prüfsubstanzen im Verhältnis zu ihr angegeben.

### Nüchternwertbereinigung

Für die Berechnung von AUC war die Subtraktion der individuellen Nüchternwertkonzentration, von postapplikativ gemessenen Daten essentiell. Dies diente dazu, um zwischen der durch die tägliche Vitamin K-Zufuhr verursachten und der durch die Verabreichung der Prüfsubstanz gestiegenen Vitamin K-Serumkonzentration unterscheiden zu können [156, 158]. In diesem Zusammenhang wurde das physiologische Tagesprofil der Vitamin K-Serumkonzentration von zwei Probanden ermittelt. Dabei resultierten keine Tagesschwankungen, was die Nüchternwertbereinigung, welche essentiell vor dem Ablesen von  $c_{\max}$  und  $t_{\max}$  ist, zuließ.

### Graphische Darstellung

Die graphische Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe erfolgte mit gemessenen, nicht mit nüchternwertbereinigten Werten.

Die Konzentrations-Zeit-Verläufe wurden als lin-lin-Abbildung, zur Beurteilung der absoluten Unterschiede und als log-lin-Abbildung, zur Einschätzung einer ein-, zwei- oder mehrphasigen Disposition [156].

## 5.2. Ein-Proband-Versuch

### Prüfsubstanz

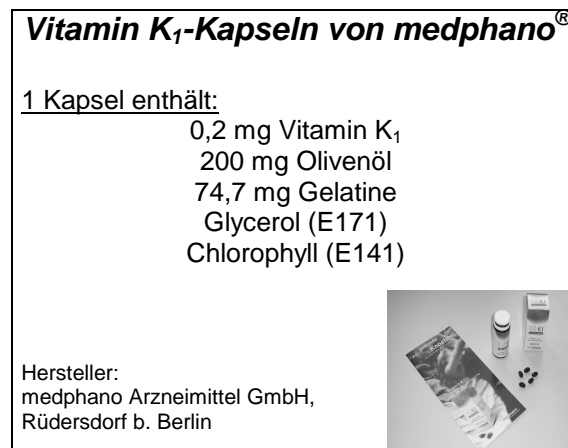


Abbildung 10: Phyllochinon-Kapseln von medphano

### Proband

Der Versuch wurde mit einem gesunden, weiblichen Proband durchgeführt (Alter: 25 Jahre; BMI: 23,1 kg/m<sup>2</sup>).

### Versuchsablauf

Es wurde untersucht, ob durch die tägliche Einnahme einer Vitamin K-Kapsel die Serumkonzentration von Vitamin K und karboxyliertem Osteokalzin (OC) gesteigert bzw. die von ucOC gesenkt werden kann.

Der Versuchszeitraum umfasste 66 Tage. Vom Tag 0 bis zum 60. Tag wurde täglich eine Vitamin K-Kapsel eingenommen. Die Blutentnahmen erfolgten an den Tagen 0, 1, 2, 6, 10, 15, 20, 27, 34, 41, 48, 55, 62, 64 und 66 jeweils morgens nüchtern vor der Kapseleinnahme. Damit ergaben sich insgesamt 15 Blutproben, von denen die Serumkonzentrationen von Vitamin K, OC und ucOC gemessen wurden.

## 5.3. Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Vitamin K des Lebensmittels Spinat, oral applizierbarer Pharmaka (Kapsel, Tropfen) und intramuskulärer Injektion

### 5.3.1. Prüfsubstanzen





<p style="text-align: center;"><b>Rahmspinat</b></p> <p><u>100g Rahmspinat enthalten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0,19 mg Vitamin K<sub>1</sub></li> <li>2,1 g Eiweiß</li> <li>1,0 g Kohlenhydrate</li> <li>2,9 g Fett</li> <li>162,4 kJ/38,8 kcal</li> </ul> <p>Hersteller: Frosta AG Elbtal Tiefkühlkost Lommatzsch</p> 	<p style="text-align: center;"><b>Vitamin K<sub>1</sub>-Kapseln von medphano®</b></p> <p><u>1 Kapsel enthält:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0,2 mg Vitamin K<sub>1</sub></li> <li>200 mg Olivenöl</li> <li>74,7 mg Gelatine</li> <li>Glycerol (E171)</li> <li>Chlorophyll (E141)</li> </ul> <p>Hersteller: medphano Arzneimittel GmbH, Rüdersdorf b. Berlin</p> 
<p style="text-align: center;"><b>Kanavit® Tropfen</b></p> <p><u>1 ml Emulsion enthält:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>20 mg Phytomendion (K<sub>1</sub>)</li> <li>Polysorbat 80</li> <li>Sorbinsäure</li> <li>Wasser</li> </ul> <p>Hersteller: medphano Arzneimittel GmbH, Rüdersdorf b. Berlin</p> 	<p style="text-align: center;"><b>Konaktion® MM</b></p> <p><u>1 Ampulle enthält:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>10 mg Phytomendion (K<sub>1</sub>)</li> <li>Glykocholsäure</li> <li>Phospholipide aus Sojabohnen (Lecithin)</li> <li>Salzsäure 37%</li> <li>Wasser</li> </ul> <p>Hersteller: Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen</p> 

Abbildung 11: Verwendete Prüfsubstanzen und ihre Inhaltsstoffe

## 5. Aufgabenteil II: Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Vitamin K

Mit der Firma Frosta AG wurde sichergestellt, dass die gelieferten 10 kg Rahmspinat einer Produktionscharge entstammen, um Schwankungen im Nährwert- und Vitamin K-Gehalt zu vermeiden. Die Messung des Vitamin K-Gehaltes wurde mit der HPLC-Methode vorgenommen. Dazu wurden mehrere Bestimmungen durchgeführt und jeweils 1 g frischer Rahmspinat abgewogen. Dieser wurde mit 2 ml Wasser versetzt und anschließend mit dem Ultra Turrax (Janke & Kunkel, Staufen, Deutschland) homogenisiert. An dieser Stelle erfolgte die mit dem Serum übereinstimmende Probenvorbereitung, bestehend aus Lipidextraktion (MK-6 c= 6800 ng/ml), SPE und HPLC. Das Ergebnis, der Mittelwert aller gemessener Spinatproben, ergab, dass 1 g Rahmspinat 1,9 µg Vitamin K<sub>1</sub> enthielt. Zur Aufnahme von 1 mg Vitamin K in Form von Rahmspinat mussten demnach 526 g verzehrt werden.

Für 1 mg Vitamin K in Kapselform mussten fünf Phyllochinon-Kapseln eingenommen werden. Dabei handelte es sich um Weichgelatine-Kapseln, die für flüssige, ölige Arzneimittel geeignet sind und sich in der Magenflüssigkeit auflösen.

Lösungen bzw. Suspensionen weisen meist bessere Resorptionsbedingungen auf als Kapseln oder Tabletten. Trotzdem finden sie immer weniger Anwendung, da Bedienung, Handhabung und Dosierung im medizinischen Alltag meist kompliziert sind. Um im Fall dieser Studie genau 1 mg Vitamin K<sub>1</sub> in Form von 50 µl Kanavit-Tropfen zu dosieren, wurde mit Hilfe von Pipetten gearbeitet.

Neben diesen oralen Prüfsubstanzen sollte eine i.m. Injektion, bei welcher das Stoffdepot, aus dem die Diffusion stattfindet, von Anfang an in vollem Umfang zur Verfügung steht, in ihrer Bioverfügbarkeit untersucht werden. Um 1 mg Vitamin K i.m. zu verabreichen, wurden 100 µl der Konaktion MM Lösung in den Musculus gluteus medius (Gesäßmuskel) injiziert.

### 5.3.2. Probandenauswahl

Jeder Proband befand sich in einwandfreiem Gesundheitszustand. Damit lagen keine Resorptionstörungen im Gastrointestinaltrakt vor. Es wurden 10 Probanden (9 F, 1M) rekrutiert (Tab. 16).

**Tabelle 16: Anthropometrische Charakteristika der Probanden**

Probanden-nummer	Geschlecht	Alter (Jahre)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
1	F	29	21,9
2	F	26	23,4
3	F	27	22,2
4	F	22	20,9
5	F	28	27,1*
6	F	47	27,3*
7	M	40	30,6*
8	F	27	18,9*
9	F	28	26,4
10	F	25	23,1
<b>Mittelwert ± SD</b>	<b>1M, 9F</b>	<b>29,9 ± 7,61</b>	<b>24,2 ± 3,56</b>

\*BMI außerhalb des Normbereiches

Die Alters- und BMI-Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Probanden waren signifikant (Tab. 17).

**Tabelle 17: Vergleich zwischen älteren (A) und jüngeren (J) Probanden**

	Alter (Jahre)		BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
	A	J	A	J
n	2	8	2	8
Mittelwert ± SD	43,5 ± 4,95	26,5 ± 2,20	29,0 ± 2,33	23,0 ± 2,72
p	0,036		0,037	

### 5.3.3. Studienablauf

Die Studie umfasste einen Zeitraum von 10 Wochen (Abb. 12) und beinhaltete vier Versuchstage, an denen jeweils eine Prüfsubstanz getestet wurde.

Versuch	Zeit (Wochen)										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Anfangsuntersuchung (A)	X										
Spinat (S)			X								
Kapsel (K)					X						
Tropfen (T)							X				
i.m. Injektion (I)									X		
Enduntersuchung (E)											X
Vitamin K-arme Ernährung											

**Abbildung 12: Zeitlicher Versuchsplan der Studie**

Am Anfang des Versuchstages wurde bei jedem Probanden eine Venenverweilkanüle angelegt und zur 0. Stunde ( $t_0$ ) die erste Nüchternblutprobe entnommen (10 ml). Danach erfolgte die orale Einnahme bzw. intramuskuläre Injektion der jeweiligen Prüfsubstanz, die immer 1 mg Vitamin K<sub>1</sub> beinhaltete. Weitere Blutentnahmen (à 10 ml) erfolgten bis zur 11. Stunde stündlich ( $t_1, t_2, t_3, t_4, t_5, t_6, t_7, t_8, t_9, t_{10}, t_{11}$ ). Danach wurde die Venenverweilkanüle entfernt. Die letzte Blutentnahme erfolgte 24 Stunden ( $t_{24}$ ) nach der Applikation. Zwischen den Blutentnahmen wurde,

## 5. Aufgabenteil II: Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Vitamin K

je nach Bedarf die Venenverweilkanüle mit isotonischer Kochsalzlösung gespült, um einem Verschluss der Entnahmevorrichtung vorzubeugen.

Am Versuchstag wurde während der 11 Stunden von jedem Probanden eine Vitamin K- und fettarme Mahlzeit aufgenommen. Diese bestand aus 4 Scheiben Toast mit Marmelade (ohne Butter/Margarine), einem geschältem Apfel und einer Banane. Wasser und ungesüßter Tee standen ad libitum zur Verfügung.

Bei der Anfangs- und Enduntersuchung handelte es sich um die Entnahme einer Nüchternblutprobe von 10 ml.

In allen Blutproben wurden die Serumkonzentrationen von Vitamin K<sub>1</sub>, OC und ucOC gemessen. In den Nüchternblutproben (t<sub>0</sub>) wurde zusätzlich der Lipidstatus (Cholesterin, TG, HDL- und LDL-Cholesterin) erfasst.

Von den Probanden musste für 8 Wochen eine Vitamin K-arme Ernährung eingehalten werden, um den Einfluss des täglich über die Nahrung aufgenommenen Vitamin K zu verringern, und den Anstieg der Vitamin K-Serumkonzentration nach Applikation der Prüfsubstanzen am Versuchstag messbar zu machen. In den ersten zwei Wochen der Studie sollte festgestellt werden, ob die Vitamin K-Serumkonzentration durch diese Vitamin K-arme Ernährung abnimmt.

Die Vitamin K-arme Ernährung beinhaltete den völligen Verzicht auf den Verzehr von folgenden Vitamin K-reichen Lebensmitteln: Sauer-, Weiß- und Rotkraut; Grün-, Rosen-, Blumen- und Chinakohl; Spinat, Broccoli, Sellerie und Kopfsalat. Fleischsorten wie Hühner-, Rind- oder Hammelfleisch wurden auf zwei Portionen die Woche reduziert. Auf den Verzehr von Leber wurde verzichtet. Petersilie, Schnittlauch sowie Kresse durften nur in geringen Mengen bei der Nahrungszubereitung verwendet werden. Ohne Einschränkung erlaubt, d.h. dem üblichen Verzehr angepasst, waren Schweinefleisch, Fisch, Obst aller Art sowie Milch und Milchprodukte.

## 6. Ergebnisse

### 6.1. Ergebnisse I

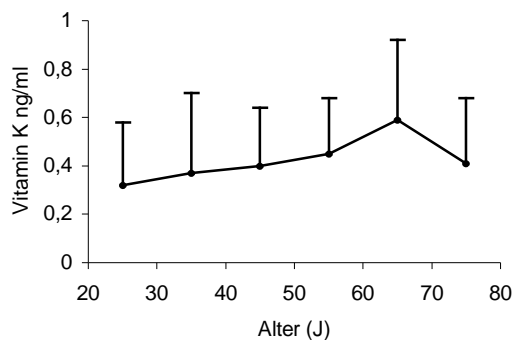
#### 6.1.1. Kontrollpersonen

Der Mittelwert der Vitamin K-Serumkonzentration der NP-Gesamtpopulation betrug  $0,42 \pm 0,29$  ng/ml, mit einem Schwankungsbereich von 0,04 bis 1,45 ng/ml (Tab. 18).

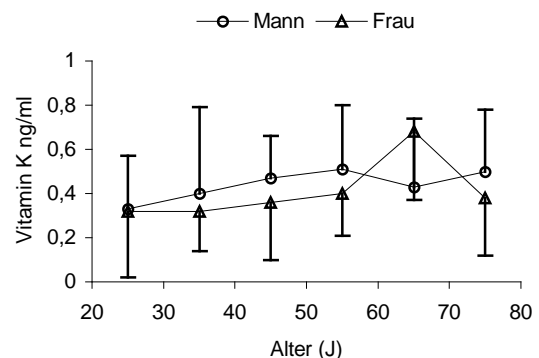
**Tabelle 18: Mittelwerte  $\pm$  SD für die NP**

		Gesamt- population	Frauen	Männer	Mann- Whitney-Test (♀;♂)
Alter	(J)	$48,6 \pm 19,3$	$52,4 \pm 19,5$	$43,2 \pm 17,7$	0,003
Vitamin K	ng/ml	$0,42 \pm 0,29$	$0,43 \pm 0,28$	$0,41 \pm 0,29$	n.s.
OC <sub>ges</sub>	ng/ml	$8,54 \pm 5,02$	$8,21 \pm 5,49$	$9,03 \pm 4,25$	0,04
OC	ng/ml	$5,01 \pm 3,69$	$4,60 \pm 3,96$	$5,60 \pm 3,22$	0,04
ucOC	ng/ml	$3,62 \pm 2,28$	$3,61 \pm 2,26$	$3,64 \pm 2,33$	n.s.
ucOC	%	$44,5 \pm 19,7$	$47,4 \pm 19,6$	$40,4 \pm 19,2$	0,024
Vitamin D	ng/ml	$18,5 \pm 6,85$	$18,5 \pm 7,20$	$18,7 \pm 6,44$	n.s.
Triglyceride	mmol/L	$1,18 \pm 0,61$	$1,05 \pm 0,50$	$1,37 \pm 0,72$	n.s.
Gesamtcholesterin	mmol/L	$5,39 \pm 1,00$	$5,35 \pm 0,97$	$5,45 \pm 1,01$	n.s.
HDL-Cholesterin	mmol/L	$1,36 \pm 0,31$	$1,47 \pm 0,30$	$1,21 \pm 0,27$	0,001
LDL-Cholesterin	mmol/L	$3,50 \pm 0,88$	$3,41 \pm 0,94$	$3,63 \pm 0,80$	n.s.

In der NP-Gesamtpopulation wurde eine positive Korrelation zwischen dem Alter und der Vitamin K-Serumkonzentration, mit einem signifikantem Konzentrationsabfall von der 7. zur 8. Altersdekade ( $p = 0,029$ ) nachgewiesen (Abb. 13).



**Abbildung 13: Anstieg der Vitamin K-Serumkonzentration mit dem Alter ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,0001$ ) bei den NP**



**Abbildung 14: Anstieg der Vitamin K-Serumkonzentration mit dem Alter bei gesunden Männern ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,009$ ) und Frauen ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,004$ )**

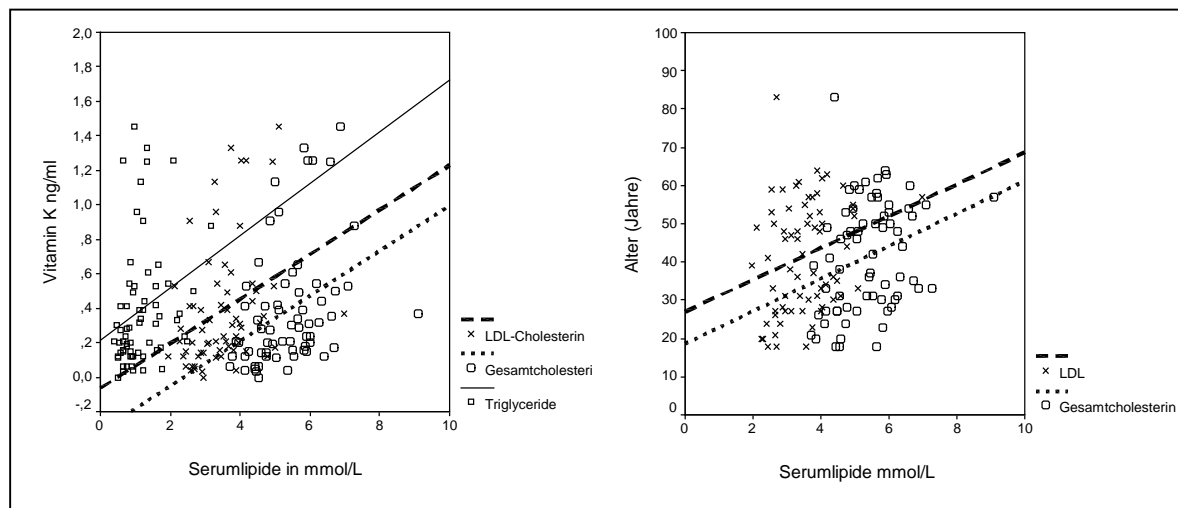
Diese Korrelation traf für Männer und Frauen zu (Abb. 14). Bei den Frauen erfolgte von der 6. zur 7. Altersdekade ein Anstieg ( $p = 0,003$ ) und von der 7. zur 8. Altersdekade ein Abfall ( $p = 0,003$ ) der Vitamin K-Serumkonzentration. Dadurch



## 6. Ergebnisse

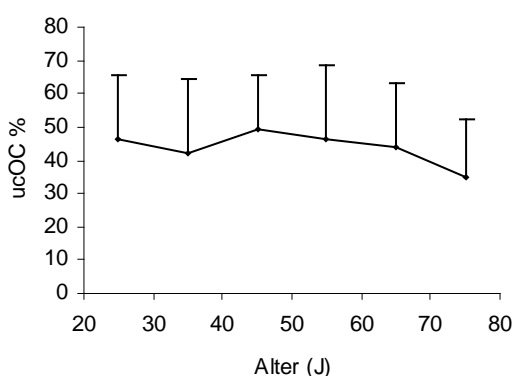
ergab sich in der 7. Altersdekade ein signifikanter Unterschied ( $p=0,021$ ) des Vitamin K-Serumspiegels zwischen Männern und Frauen.

Weitere Korrelationen mit dem Alter wurden zum Gesamtcholesterin ( $r=0,33$ ,  $p=0,006$ ) und zum LDL-Cholesterin ( $r=0,29$ ,  $p=0,02$ ) gefunden (Abb. 15 rechts). Außerdem korrelierte der Vitamin K-Spiegel mit Serumlipiden (Gesamtcholesterin:  $r=0,45$ ,  $p=0,0001$ ; LDL-Cholesterin:  $r=0,38$ ,  $p=0,002$ ; TG:  $r=0,38$ ,  $p=0,002$ ) (Abb. 15 links).

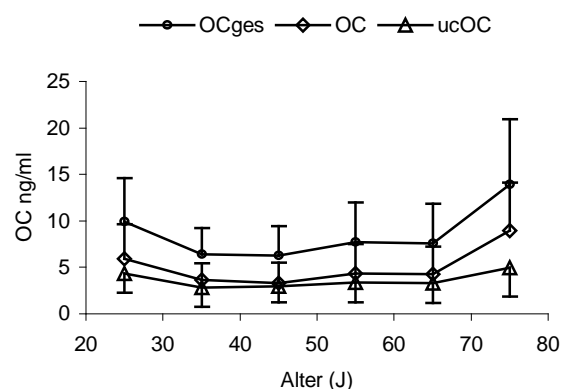


**Abbildung 15: Korrelationen der Serumlipide mit der Vitamin K-Serumkonzentration und der Alter bei den NP**

In den verschiedenen Altersdekaden blieb der ucOC%-Anteil konstant (Abb. 16). Die Serumspiegel von OC, OC<sub>ges</sub> und ucOC sanken signifikant von der 3. zur 4. Altersdekade, folgten bis zur 7. Altersdekade einem konstanten Verlauf und stiegen zur 8. Altersdekade wieder an (beim OC<sub>ges</sub> und OC signifikant) (Abb. 17).



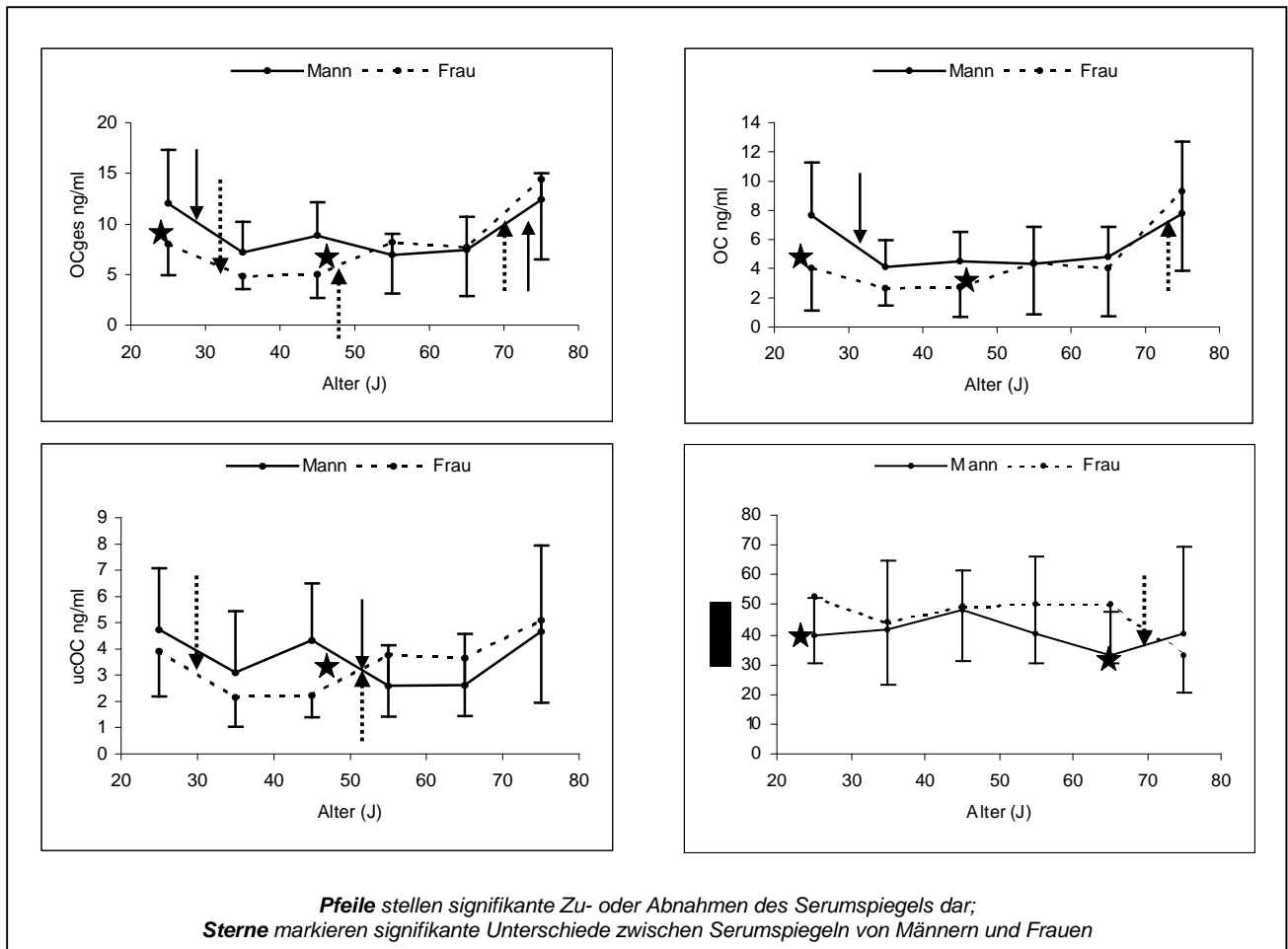
**Abbildung 16: Konstanter ucOC%-Serumspiegel im Alter bei den NP**



**Abbildung 17: Serumspiegel von OC<sub>ges</sub>, OC und ucOC in verschiedenen Altersdekaden bei den NP**

## 6. Ergebnisse

Die Konzentrationsänderungen der Osteokalzinformen in den Altersdekaden sahen für Männer und Frauen unterschiedlich aus (Abb. 18). Bei beiden wurde für das OC eine signifikante Korrelation mit dem Alter gefunden, die bei den Frauen positiv ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,003$ ) und bei den Männern negativ ( $r = -0,27$ ;  $p = 0,02$ ) war. Außerdem korrelierte bei den Frauen das ucOC% mit dem Alter ( $r = -0,22$ ;  $p = 0,03$ ) (Abb. 18).



**Abbildung 18: Serumkonzentrationen der Osteokalzinformen in den jeweiligen Altersdekaden bei gesunden Männern und Frauen**

**Tabelle 19: Mittelwerte  $\pm$  SD für jüngere (J) und ältere (A) Männer und Frauen**

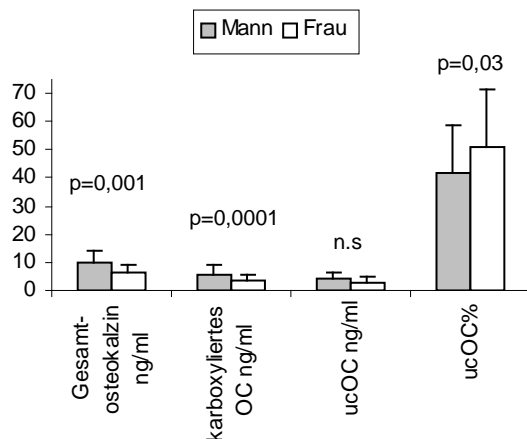
	Gesamtpopulation		Männer		Frauen	
	J	A	J	A	J	A
Anzahl	84	96	44	30	40	66
Alter (J)	$31,6 \pm 9,24$	$63,5 \pm 12,2$	$30,6 \pm 8,32$	$61,6 \pm 9,90$	$32,7 \pm 10,1$	$64,3 \pm 13,0$
Vitamin K ng/ml	$0,35 \pm 0,28$	$0,49 \pm 0,28$	$0,38 \pm 0,29$	$0,47 \pm 0,28$	$0,32 \pm 0,27$	$0,50 \pm 0,28$
OC <sub>ges</sub> ng/ml	$8,02 \pm 4,29$	$9,00 \pm 5,56$	$9,63 \pm 4,79$	$8,22 \pm 3,27$	$6,36 \pm 2,95$	$9,38 \pm 6,36$
OC ng/ml	$4,67 \pm 3,22$	$5,32 \pm 4,06$	$5,95 \pm 3,36$	$5,06 \pm 3,00$	$3,25 \pm 2,40$	$5,45 \pm 4,50$
ucOC ng/ml	$3,56 \pm 2,05$	$3,68 \pm 2,47$	$4,00 \pm 2,34$	$3,15 \pm 2,27$	$3,11 \pm 1,62$	$3,91 \pm 2,54$
ucOC %	$46,4 \pm 18,9$	$42,8 \pm 20,3$	$41,7 \pm 16,7$	$38,5 \pm 22,4$	$51,2 \pm 20,0$	$44,9 \pm 19,1$

Der Vergleich zwischen jüngeren und älteren NP (Tab. 19) zeigte, dass ältere NP höhere Vitamin K-Serumspiegel aufwiesen ( $p = 0,0001$ ). Dieser Unterschied war

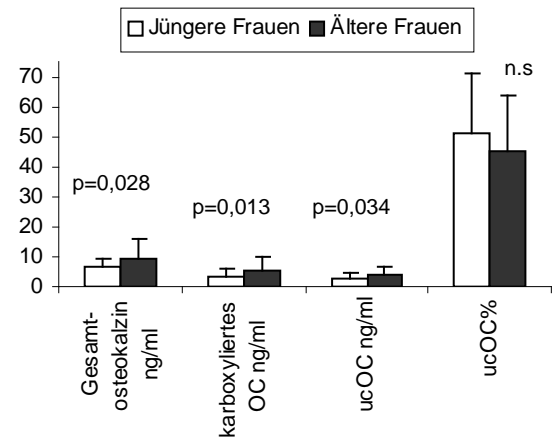
## 6. Ergebnisse

zwischen jüngeren und älteren Männern tendenziell vorhanden. Ältere Frauen wiesen signifikant höhere Vitamin K-Serumspiegel auf als jüngere ( $p = 0.0001$ ).

Bei den Osteokalzinformen ergaben sich keine Differenzen zwischen jüngeren und älteren NP. Zwischen jüngeren Männern und jüngeren Frauen (Abb. 19) sowie zwischen jüngeren und älteren Frauen (Abb. 20) wurden Unterschiede nachgewiesen.



**Abbildung 19: Unterschiede für die Osteokalzinformen zwischen Männern und jüngeren Frauen**



**Abbildung 20: Unterschiede für die Osteokalzinformen zwischen jüngeren und älteren Frauen**

Die Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Frauen galten auch für prä- und postmenopausale Frauen (Tab. 20).

**Tabelle 20: Mittelwerte  $\pm$  SD für prä- (J) und postmenopausale Frauen (PMF)**

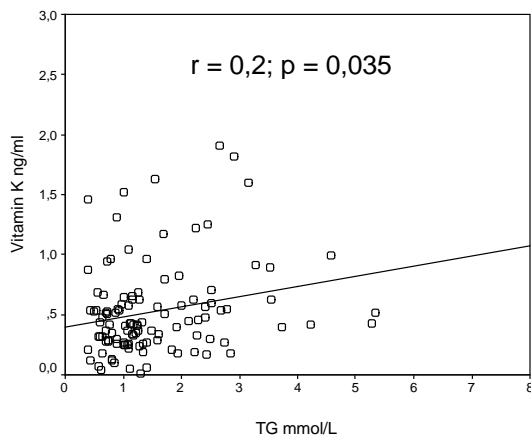
		Frauen		
		J	PMF	p
Anzahl		45	61	-
Alter	(J)	34,5 $\pm$ 10,9	65,5 $\pm$ 12,8	< 0,0001
Vitamin K	ng/ml	0,34 $\pm$ 0,26	0,50 $\pm$ 0,29	0,002
OC <sub>ges</sub>	ng/ml	6,27 $\pm$ 2,92	9,71 $\pm$ 6,48	0,006
OC	ng/ml	3,29 $\pm$ 2,42	5,61 $\pm$ 4,60	0,013
ucOC	ng/ml	2,98 $\pm$ 1,57	4,08 $\pm$ 2,57	0,034
ucOC	%	50,1 $\pm$ 20,1	45,2 $\pm$ 19,0	n.s.
Vitamin D	ng/ml	17,3 $\pm$ 5,60	19,2 $\pm$ 7,93	n.s.

### 6.1.2. Osteoporosepatienten

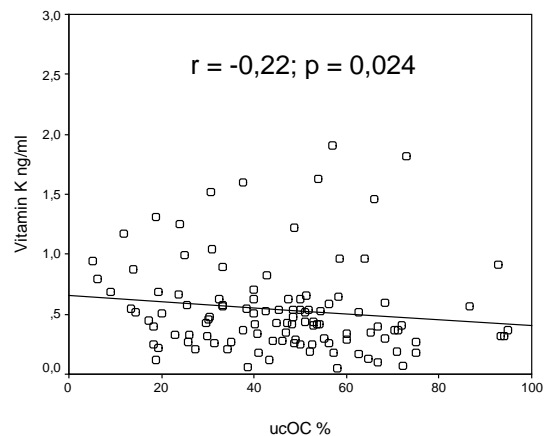
Der Mittelwert der Vitamin K-Serumkonzentration der OP-Gesamtpopulation betrug  $0,53 \pm 0,38$  ng/ml (Tab. 21), mit einem Schwankungsbereich von 0,01 bis 1,91 ng/ml. Es existierten keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen sowie zwischen den OP-Subgruppen (Tab. 21).

Für den ucOC%-Anteil wurden bei den männlichen OP-Patienten höhere Werte als bei den weiblichen in der OP-Gesamtpopulation und in der NTO-Gruppe nachgewiesen (Tab. 21).

Zwei Korrelationen wurden in der OP-Gesamtpopulation und bei den männlichen OP-Patienten nachgewiesen: zwischen Vitamin K und TG sowie zwischen Vitamin K und ucOC% (Abb. 21, 22).



**Abbildung 21: Korrelation des Vitamin K-Serumspiegels mit TG bei den OP-Patienten**



**Abbildung 22: Korrelation des Vitamin K-Serumspiegels mit ucOC% bei den OP-Patienten**

Histomorphometrische Daten und Ergebnisse der BMD-Messungen wurden dem Anhang (Tab. 38) angefügt.

Männliche OP-Patienten zeigten signifikant höhere Werte für  $BMD_N$  und  $BMD_T$  als weibliche.

Tabelle 21: Mittelwerte  $\pm$  SD aller gemessener Serumparameter der OP-Patienten

Parameter	n	Vitamin K ng/ml	OC <sub>ges</sub> ng/ml	OC ng/ml	ucOC ng/ml	ucOC %	25-OH-D ng/ml	APH $\mu$ mol/s*L	TG mmol/L	Cholesterin mmol/L	HDL mmol/L	LDL mmol/L
Gesamt- population	ges. 128	0,53 $\pm$ 0,38	5,19 $\pm$ 2,65	2,95 $\pm$ 2,20	2,38 $\pm$ 1,64	45,2 $\pm$ 20,4	23,5 $\pm$ 11,5	1,78 $\pm$ 0,61	1,51 $\pm$ 0,99	5,64 $\pm$ 1,11	1,45 $\pm$ 0,44	3,47 $\pm$ 1,09
		0,52 $\pm$ 0,37	4,82 $\pm$ 2,13	2,68 $\pm$ 2,33	2,48 $\pm$ 1,62	51,1 $\pm$ 21,0	24,9 $\pm$ 11,1	1,77 $\pm$ 0,51	1,77 $\pm$ 1,12	5,65 $\pm$ 1,08	1,32 $\pm$ 0,31	3,52 $\pm$ 1,08
	♂ 54	0,53 $\pm$ 0,38	5,46 $\pm$ 2,96	3,16 $\pm$ 2,09	2,32 $\pm$ 1,67	41,0 $\pm$ 18,9	22,5 $\pm$ 11,7	1,78 $\pm$ 0,67	1,31 $\pm$ 0,84	5,63 $\pm$ 1,15	1,55 $\pm$ 0,50	3,44 $\pm$ 1,10
		0,53 $\pm$ 0,38	5,46 $\pm$ 2,96	3,16 $\pm$ 2,09	2,32 $\pm$ 1,67	41,0 $\pm$ 18,9	22,5 $\pm$ 11,7	1,78 $\pm$ 0,67	1,31 $\pm$ 0,84	5,63 $\pm$ 1,15	1,55 $\pm$ 0,50	3,44 $\pm$ 1,10
	♀ 74	0,53 $\pm$ 0,38	5,46 $\pm$ 2,96	3,16 $\pm$ 2,09	2,32 $\pm$ 1,67	41,0 $\pm$ 18,9	22,5 $\pm$ 11,7	1,78 $\pm$ 0,67	1,31 $\pm$ 0,84	5,63 $\pm$ 1,15	1,55 $\pm$ 0,50	3,44 $\pm$ 1,10
		0,53 $\pm$ 0,38	5,46 $\pm$ 2,96	3,16 $\pm$ 2,09	2,32 $\pm$ 1,67	41,0 $\pm$ 18,9	22,5 $\pm$ 11,7	1,78 $\pm$ 0,67	1,31 $\pm$ 0,84	5,63 $\pm$ 1,15	1,55 $\pm$ 0,50	3,44 $\pm$ 1,10
LTO	ges. 43	0,55 $\pm$ 0,39	3,94 $\pm$ 1,99	2,00 $\pm$ 0,95	1,90 $\pm$ 1,68	43,5 $\pm$ 21,1	25,3 $\pm$ 12,7	1,52 $\pm$ 0,61	1,65 $\pm$ 1,12	5,91 $\pm$ 1,30	1,55 $\pm$ 0,48	3,62 $\pm$ 1,33
		0,55 $\pm$ 0,39	3,94 $\pm$ 1,99	2,00 $\pm$ 0,95	1,90 $\pm$ 1,68	43,5 $\pm$ 21,1	25,3 $\pm$ 12,7	1,52 $\pm$ 0,61	1,65 $\pm$ 1,12	5,91 $\pm$ 1,30	1,55 $\pm$ 0,48	3,62 $\pm$ 1,33
	♂ 18	0,63 $\pm$ 0,52	3,93 $\pm$ 1,86	1,75 $\pm$ 1,03	2,18 $\pm$ 1,99	50,0 $\pm$ 23,5	28,8 $\pm$ 14,8	1,54 $\pm$ 0,45	1,83 $\pm$ 1,16	5,99 $\pm$ 1,03	1,35 $\pm$ 0,30	3,81 $\pm$ 1,23
		0,63 $\pm$ 0,52	3,93 $\pm$ 1,86	1,75 $\pm$ 1,03	2,18 $\pm$ 1,99	50,0 $\pm$ 23,5	28,8 $\pm$ 14,8	1,54 $\pm$ 0,45	1,83 $\pm$ 1,16	5,99 $\pm$ 1,03	1,35 $\pm$ 0,30	3,81 $\pm$ 1,23
	♀ 25	0,50 $\pm$ 0,25	3,94 $\pm$ 2,11	2,19 $\pm$ 0,87	1,70 $\pm$ 1,42	38,7 $\pm$ 18,7	22,5 $\pm$ 10,2	1,50 $\pm$ 0,72	1,51 $\pm$ 1,48	5,86 $\pm$ 1,48	1,69 $\pm$ 0,53	3,48 $\pm$ 1,41
		0,50 $\pm$ 0,25	3,94 $\pm$ 2,11	2,19 $\pm$ 0,87	1,70 $\pm$ 1,42	38,7 $\pm$ 18,7	22,5 $\pm$ 10,2	1,50 $\pm$ 0,72	1,51 $\pm$ 1,48	5,86 $\pm$ 1,48	1,69 $\pm$ 0,53	3,48 $\pm$ 1,41
HTO	ges. 29	0,56 $\pm$ 0,44	5,94 $\pm$ 2,45	3,26 $\pm$ 2,45	3,05 $\pm$ 1,65	50,1 $\pm$ 15,9	21,4 $\pm$ 11,6	1,96 $\pm$ 0,43	1,54 $\pm$ 0,09	5,45 $\pm$ 1,05	1,36 $\pm$ 0,36	3,28 $\pm$ 1,17
		0,56 $\pm$ 0,44	5,94 $\pm$ 2,45	3,26 $\pm$ 2,45	3,05 $\pm$ 1,65	50,1 $\pm$ 15,9	21,4 $\pm$ 11,6	1,96 $\pm$ 0,43	1,54 $\pm$ 0,09	5,45 $\pm$ 1,05	1,36 $\pm$ 0,36	3,28 $\pm$ 1,17
	♂ 15	0,45 $\pm$ 0,31	6,15 $\pm$ 2,33	3,70 $\pm$ 3,21	3,14 $\pm$ 1,61	52,0 $\pm$ 18,7	19,8 $\pm$ 7,53	2,02 $\pm$ 0,46	1,74 $\pm$ 1,32	5,24 $\pm$ 1,15	1,27 $\pm$ 0,35	3,18 $\pm$ 1,05
		0,45 $\pm$ 0,31	6,15 $\pm$ 2,33	3,70 $\pm$ 3,21	3,14 $\pm$ 1,61	52,0 $\pm$ 18,7	19,8 $\pm$ 7,53	2,02 $\pm$ 0,46	1,74 $\pm$ 1,32	5,24 $\pm$ 1,15	1,27 $\pm$ 0,35	3,18 $\pm$ 1,05
	♀ 14	0,69 $\pm$ 0,55	5,72 $\pm$ 2,64	2,78 $\pm$ 1,13	2,95 $\pm$ 1,75	48,2 $\pm$ 13,1	23,2 $\pm$ 15,0	1,90 $\pm$ 0,40	1,32 $\pm$ 0,75	5,66 $\pm$ 0,91	1,45 $\pm$ 0,36	3,38 $\pm$ 1,32
		0,69 $\pm$ 0,55	5,72 $\pm$ 2,64	2,78 $\pm$ 1,13	2,95 $\pm$ 1,75	48,2 $\pm$ 13,1	23,2 $\pm$ 15,0	1,90 $\pm$ 0,40	1,32 $\pm$ 0,75	5,66 $\pm$ 0,91	1,45 $\pm$ 0,36	3,38 $\pm$ 1,32
ZEK	ges. 40	0,46 $\pm$ 0,33	5,70 $\pm$ 2,93	3,38 $\pm$ 2,30	2,54 $\pm$ 1,59	45,3 $\pm$ 20,4	24,5 $\pm$ 10,8	1,85 $\pm$ 0,66	1,48 $\pm$ 0,89	5,60 $\pm$ 0,87	1,43 $\pm$ 0,38	3,50 $\pm$ 0,81
		0,46 $\pm$ 0,33	5,70 $\pm$ 2,93	3,38 $\pm$ 2,30	2,54 $\pm$ 1,59	45,3 $\pm$ 20,4	24,5 $\pm$ 10,8	1,85 $\pm$ 0,66	1,48 $\pm$ 0,89	5,60 $\pm$ 0,87	1,43 $\pm$ 0,38	3,50 $\pm$ 0,81
	♂ 17	0,49 $\pm$ 0,23	4,75 $\pm$ 1,98	2,97 $\pm$ 2,33	2,19 $\pm$ 1,22	49,0 $\pm$ 22,7	26,8 $\pm$ 7,44	1,77 $\pm$ 0,56	1,85 $\pm$ 0,99	5,95 $\pm$ 0,70	1,36 $\pm$ 0,29	3,75 $\pm$ 0,85
		0,49 $\pm$ 0,23	4,75 $\pm$ 1,98	2,97 $\pm$ 2,33	2,19 $\pm$ 1,22	49,0 $\pm$ 22,7	26,8 $\pm$ 7,44	1,77 $\pm$ 0,56	1,85 $\pm$ 0,99	5,95 $\pm$ 0,70	1,36 $\pm$ 0,29	3,75 $\pm$ 0,85
	♀ 23	0,43 $\pm$ 0,39	6,39 $\pm$ 3,34	3,70 $\pm$ 2,28	2,78 $\pm$ 1,79	42,6 $\pm$ 18,7	22,8 $\pm$ 12,7	1,91 $\pm$ 0,73	1,21 $\pm$ 0,72	5,34 $\pm$ 0,90	1,49 $\pm$ 0,44	3,29 $\pm$ 0,73
		0,43 $\pm$ 0,39	6,39 $\pm$ 3,34	3,70 $\pm$ 2,28	2,78 $\pm$ 1,79	42,6 $\pm$ 18,7	22,8 $\pm$ 12,7	1,91 $\pm$ 0,73	1,21 $\pm$ 0,72	5,34 $\pm$ 0,90	1,49 $\pm$ 0,44	3,29 $\pm$ 0,73
NTO	ges. 16	0,58 $\pm$ 0,36	6,00 $\pm$ 2,87	3,87 $\pm$ 3,03	2,12 $\pm$ 1,24	40,8 $\pm$ 25,2	20,3 $\pm$ 8,79	1,96 $\pm$ 0,53	1,13 $\pm$ 0,54	5,32 $\pm$ 1,17	1,41 $\pm$ 0,59	3,40 $\pm$ 0,79
		0,58 $\pm$ 0,36	6,00 $\pm$ 2,87	3,87 $\pm$ 3,03	2,12 $\pm$ 1,24	40,8 $\pm$ 25,2	20,3 $\pm$ 8,79	1,96 $\pm$ 0,53	1,13 $\pm$ 0,54	5,32 $\pm$ 1,17	1,41 $\pm$ 0,59	3,40 $\pm$ 0,79
	♂ 4	0,40 $\pm$ 0,38	4,40 $\pm$ 1,17	1,80 $\pm$ 0,86	2,61 $\pm$ 0,48	61,3 $\pm$ 10,5	17,7 $\pm$ 6,18	2,02 $\pm$ 0,87	1,30 $\pm$ 0,88	4,33 $\pm$ 1,15	1,22 $\pm$ 0,44	2,51 $\pm$ 0,63
		0,40 $\pm$ 0,38	4,40 $\pm$ 1,17	1,80 $\pm$ 0,86	2,61 $\pm$ 0,48	61,3 $\pm$ 10,5	17,7 $\pm$ 6,18	2,02 $\pm$ 0,87	1,30 $\pm$ 0,88	4,33 $\pm$ 1,15	1,22 $\pm$ 0,44	2,51 $\pm$ 0,63
	♀ 12	0,61 $\pm$ 0,38	6,58 $\pm$ 3,12	4,56 $\pm$ 3,19	1,94 $\pm$ 1,39	33,3 $\pm$ 25,1	21,1 $\pm$ 9,58	1,94 $\pm$ 0,60	1,07 $\pm$ 0,40	5,68 $\pm$ 1,00	1,47 $\pm$ 1,00	3,72 $\pm$ 0,57
		0,61 $\pm$ 0,38	6,58 $\pm$ 3,12	4,56 $\pm$ 3,19	1,94 $\pm$ 1,39	33,3 $\pm$ 25,1	21,1 $\pm$ 9,58	1,94 $\pm$ 0,60	1,07 $\pm$ 0,40	5,68 $\pm$ 1,00	1,47 $\pm$ 1,00	3,72 $\pm$ 0,57

Mann-Whitney-U-Test:

grau hinterlegte Felder: signifikante Unterschiede zwischen ♂ und ♀

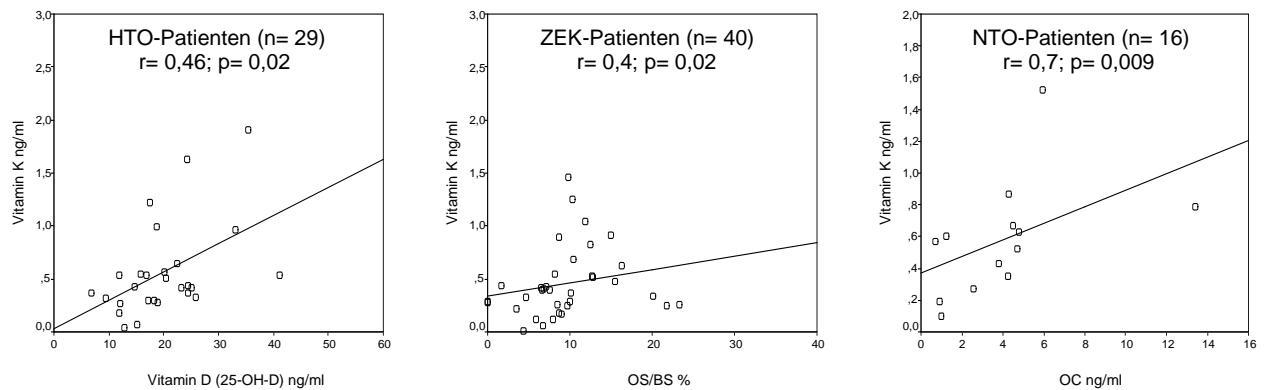
- OP-Gesamtpopulation: ucOC% und TG bei ♂ signifikant höher als bei ♀ ( $p_{ucOC\%} = 0,015$ ;  $p_{TG} = 0,016$ ) und HDL signifikant niedriger als bei ♀ ( $p = 0,007$ )
- LTO-Patienten: HDL-Spiegel bei ♀ signifikant höher als bei ♂ ( $p = 0,05$ )
- ZEK-Patienten: TG- und Cholesterin-Spiegel bei ♂ signifikant höher als bei ♀ ( $p = 0,02$ )
- NTO-Patienten: ucOC% bei ♂ signifikant höher als bei ♀ ( $p = 0,04$ ) und LDL-Spiegel bei ♀ signifikant höher als bei ♂ ( $p = 0,01$ )

schraffierte Felder: signifikante Unterschiede zwischen Subgruppen

- OC<sub>ges</sub> ( $p = 0,001$ ), OC ( $p = 0,006$ ), ucOC ( $p = 0,002$ ) und APH ( $p = 0,003$ ) bei LTO signifikant niedriger als bei HTO
- OC<sub>ges</sub> ( $p = 0,006$ ), OC ( $p = 0,002$ ), ucOC ( $p = 0,025$ ) und APH ( $p = 0,035$ ) bei LTO signifikant niedriger als bei ZEK
- OC<sub>ges</sub> ( $p = 0,009$ ), OC ( $p = 0,005$ ) und APH ( $p = 0,028$ ) bei LTO signifikant niedriger als bei NTO

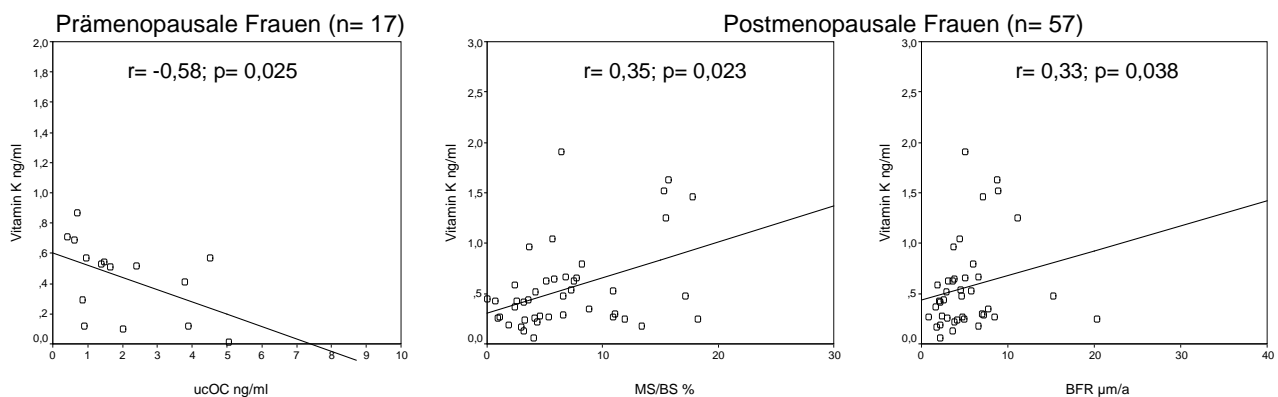
## 6. Ergebnisse

In den OP-Subgruppen wurden folgende Korrelationen für den Vitamin K-Serumspiegel nachgewiesen:



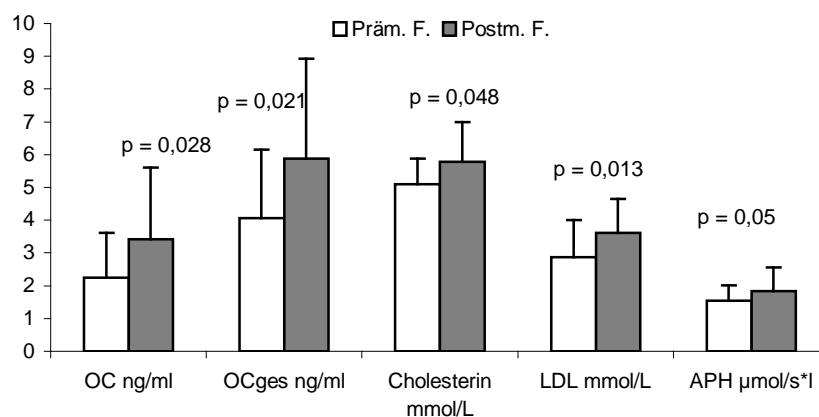
**Abbildung 23: Korrelationen des Vitamin K-Serumspiegels bei OP-Subgruppen**

Bei den prä- bzw. postmenopausalen OP-Frauen wurden die in Abbildung 24 dargestellten Korrelationen erfasst.



**Abbildung 24: Korrelationen der Vitamin K-Serumkonzentration bei weiblichen OP-Frauen**

Der Mittelwertvergleich zwischen prä- und postmenopausalen Frauen ergab folgende signifikante Unterschiede:



**Abbildung 25: Signifikante Unterschiede zwischen prä- und postmenopausalen OP-Patienten**

## 6. Ergebnisse

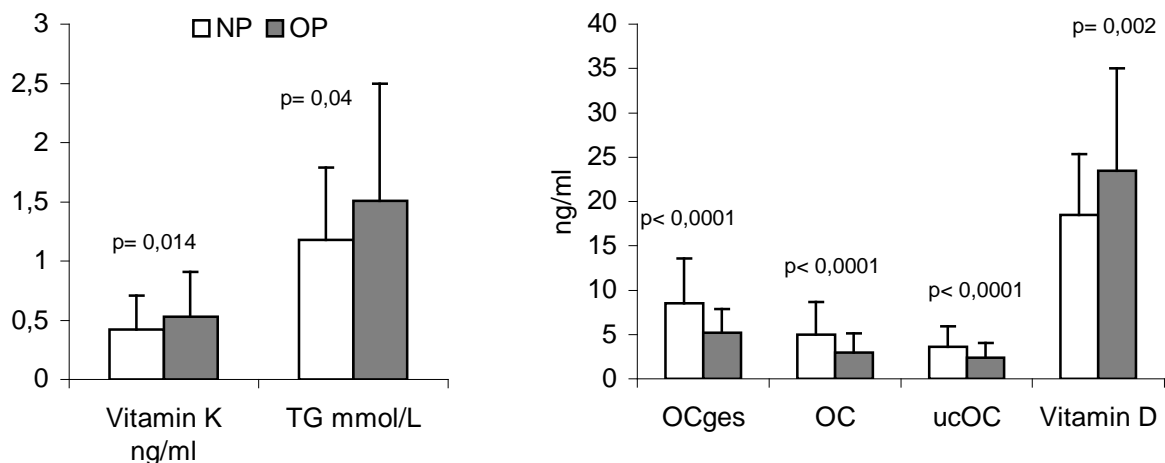
Bei den Parametern OC und ucOC wurden folgende Korrelationen zu histomorphometrischen Parametern in der OP-Gesamtpopulation nachgewiesen:

- OC und Ob.S/BS%  $r = 0,20$ ;  $p = 0,024$
- OC und BFR  $r = 0,31$ ;  $p = 0,002$
- OC und MS/BS%  $r = 0,26$ ;  $p = 0,007$
- ucOC und Oc.S/BS%  $r = 0,3$ ;  $p = 0,002$

Bei den weiblichen OP-Patienten waren die Korrelationen von ucOC zu Oc.S/BS ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,02$ ) und von OC zu APH ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,002$ ) erneut nachweisbar, bei den männlichen Patienten die Korrelation zwischen OC und BFR ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,009$ ).

### Vergleich der OP-Patienten mit den NP

Der Vergleich zwischen OP-Patienten und NP ergab einen signifikanten Unterschied im Alter ( $p < 0,0001$ ), welches bei den OP-Patienten höher als bei den NP war. Weitere Unterschiede waren:



**Abbildung 26: Unterschiede zwischen OP-Patienten und NP**

Beim Vergleich männlicher OP-Patienten mit männlichen NP ging der signifikante Unterschied des Vitamin K- und TG-Serumspiegels verloren, beim Vergleich weiblicher Probanden zusätzlich der Unterschied des Vitamin D- und OC-Serumspiegels. Für Männer ergab sich ein Unterschied im ucOC% ( $p = 0,004$ ), mit höheren Werten bei den OP-Patienten.

## 6. Ergebnisse

Im Vergleich weiblicher Probanden nach menopausalem Status, unterschieden sich die prämenopausalen OP-Frauen im ucOC ( $p = 0,015$ ) und  $OC_{ges}$  ( $p = 0,006$ ) von den prämenopausalen NP-Frauen. Die postmenopausalen OP-Frauen unterschieden sich im OC ( $p = 0,023$ ),  $OC_{ges}$  ( $p < 0,001$ ) und ucOC ( $p < 0,001$ ) von den postmenopausalen NP-Frauen. Die NP-Frauen wiesen die höheren Werte auf.

Zwischen den OP-Subgruppen und den NP ergaben sich folgende Unterschiede:

**Tabelle 22:** Unterschiede zwischen den NP und den OP-Subgruppen

Vergleichs- gruppe	Parameter	p	Gruppe mit höheren Werten
<b>LTO</b>	Vitamin K	0,034	OP
	Vitamin D	0,004	OP
	TG	0,02	OP
	Cholesterin	0,03	OP
	OC	$< 0,0001$	NP
	$OC_{ges}$	$< 0,0001$	NP
	ucOC	$< 0,0001$	NP
<b>HTO</b>	OC	0,007	NP
	$OC_{ges}$	0,012	NP
	ucOC%	0,05	OP
<b>ZEK</b>	OC	0,11	NP
	$OC_{ges}$	$< 0,0001$	NP
	ucOC	0,009	NP
	Vitamin D	0,001	OP
<b>NTO</b>	$OC_{ges}$	0,032	NP
	ucOC	0,014	NP

Da sich zwischen den OP-Patienten und NP das Alter signifikant unterschied, sollte mit der Einteilung der NP in jüngere und ältere Personen (sh. Punkt 4.1.) überprüft werden, ob der Altersunterschied bestehen blieb. Beim Vergleich der OP-Gesamtpopulation mit den jüngeren NP blieb der Altersunterschied signifikant ( $p < 0,0001$ ), ebenfalls blieb der Altersunterschied beim Vergleich der OP-Gesamtpopulation mit älteren NP bestehen ( $p = 0,001$ ). Die Altersspanne der beiden Populationen, die bei den NP von 16 bis 95 Jahren und bei den OP von 20 bis 75 Jahren reichte, zeigte, dass die Altersspanne der NP den signifikanten Unterschied verursachte. Demnach konnte nicht geprüft werden, ob die Unterschiede der Serumparameter (Abb. 26) auf dem Altersunterschied der beiden Populationen (NP, OP) basieren.



### 6.1.3. Patienten mit Renaler Osteopathie

Der Mittelwert der Vitamin K-Serumkonzentration der ROP-Gesamtpopulation betrug  $0,73 \pm 0,29$  ng/ml (Tab. 23), mit einem Schwankungsbereich von 0,34 bis 1,41 ng/ml.

**Tabelle 23: Mittelwerte  $\pm$  SD der gemessenen Serumparameter der ROP-Patienten**

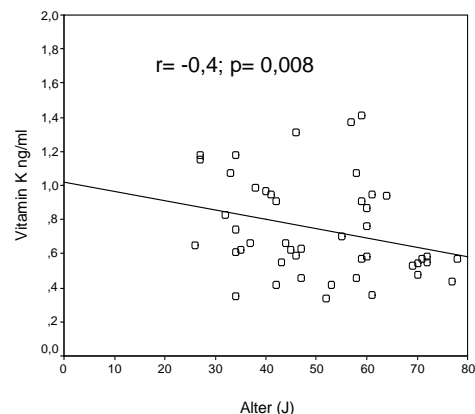
	n	Vitamin K ng/ml	OC <sub>ges</sub> ng/ml	OC ng/ml	ucOC ng/ml	ucOC %	1,25-OH-D pg/ml	25-OH-D ng/ml	APH $\mu$ mol/s*L	PTH ng/L	Ca mmol/L	P mmol/L	Protein <sub>ges</sub> g/L	Albumin %	Kreas $\mu$ mol/L
<b>Gesamt- population</b>	47	0,73 $\pm$ 0,29	30,3 $\pm$ 13,6	14,7 $\pm$ 5,74	15,3 $\pm$ 10,8	49,6 $\pm$ 19,1	12,3 $\pm$ 10,0	21,8 $\pm$ 14,3	2,93 $\pm$ 1,86	275 $\pm$ 220	2,28 $\pm$ 0,25	2,10 $\pm$ 0,77	66,4 $\pm$ 8,05	51,5 $\pm$ 12,1	698 $\pm$ 277
<b>CNI</b>	29	0,65 $\pm$ 0,23	31,0 $\pm$ 13,6	15,1 $\pm$ 5,20	15,4 $\pm$ 11,0	47,3 $\pm$ 17,0	13,0 $\pm$ 11,6	21,0 $\pm$ 14,0	2,91 $\pm$ 1,96	246 $\pm$ 154	2,26 $\pm$ 0,27	1,77 $\pm$ 0,48	64,3 $\pm$ 7,48	47,3 $\pm$ 12,1	547 $\pm$ 189
<b>TNI</b>	18	0,85 $\pm$ 0,33	29,3 $\pm$ 14,5	14,1 $\pm$ 6,63	15,2 $\pm$ 6,63	53,0 $\pm$ 21,9	11,1 $\pm$ 6,35	23,1 $\pm$ 15,0	2,96 $\pm$ 1,74	329 $\pm$ 308	2,32 $\pm$ 0,21	2,64 $\pm$ 0,86	69,7 $\pm$ 8,01	55,7 $\pm$ 10,8	932 $\pm$ 227

Mann-Whitney-U-Test:

grau hinterlegte Felder = signifikante Unterschiede zwischen CNI und TNI:

Vitamin K  $p = 0,04$ ; P  $p < 0,001$ ; Protein<sub>ges</sub>  $p = 0,024$ ; Kreas  $p < 0,0001$

In der ROP-Gesamtpopulation wurde eine negative Korrelation zwischen dem Vitamin K-Serumspiegel und dem Alter gefunden (Abb. 27), ebenfalls bei den CNI-Patienten ( $r = -0,51$ ;  $p = 0,009$ ). Weiterhin korrelierte der Vitamin K-Serumspiegel mit dem 25-OH-D- ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,014$ ) und dem Kalziumserumspiegel ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,025$ ) in der Gesamtpopulation.

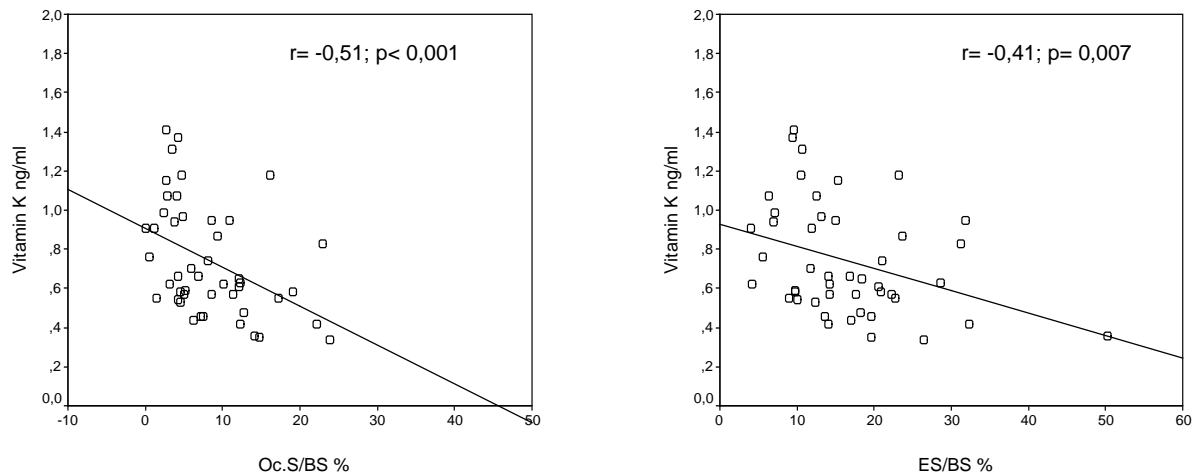


**Abbildung 27: Korrelation zwischen Alter und Vitamin K-Serumspiegel bei ROP-Patienten**

Daten der histomorphometrischen Parameter, der BMD und der Pyridinium-Derivate wurden dem Anhang angefügt (Tab. 39, 40).

Der Vitamin K-Serumspiegel korrelierte bei der ROP-Gesamtpopulation (Abb. 29) und bei den TNI-Patienten ( $r = -0,63$ ;  $p = 0,005$ ) mit der Oc.S/BS. Weiterhin wurde bei der ROP-Gesamtpopulation eine Korrelation zwischen der Vitamin K-Serumkonzentration und der ES/BS (Abb. 29) nachgewiesen.

## 6. Ergebnisse



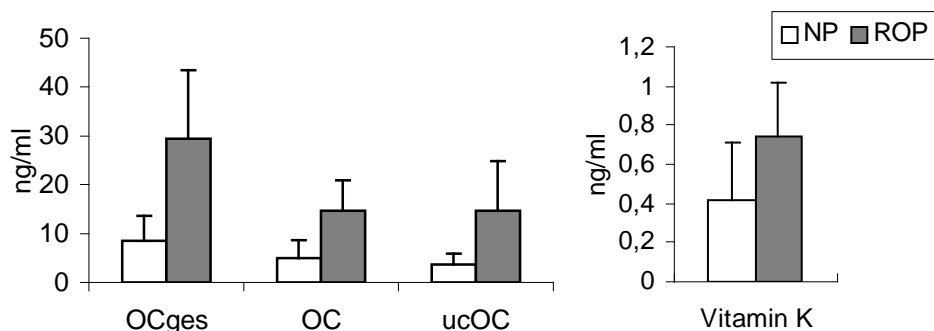
**Abbildung 28: Korrelationen des Vitamin K-Serumspiegels mit der Oc.S/BS (links) und mit der ES/BS% (rechts) in der ROP-Gesamtpopulation**

Bei den TNI-Patienten wurden Korrelationen von ucOC% zur BFR ( $r = -0,57$ ;  $p = 0,032$ ) und MAR ( $r = -0,58$ ;  $p = 0,03$ ) nachgewiesen sowie von ucOC mit der Oc.S/BS ( $r = 0,5$ ;  $p = 0,041$ ) und von OC mit der  $BMD_N$  ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,046$ ).

Der ucOC-Serumspiegel zeigte bei der ROP-Gesamtpopulation ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,03$ ) und bei den TNI-Patienten ( $r = 0,57$ ;  $p = 0,017$ ) eine Korrelation mit der ES/BS.

### Vergleich der ROP-Patienten mit den NP

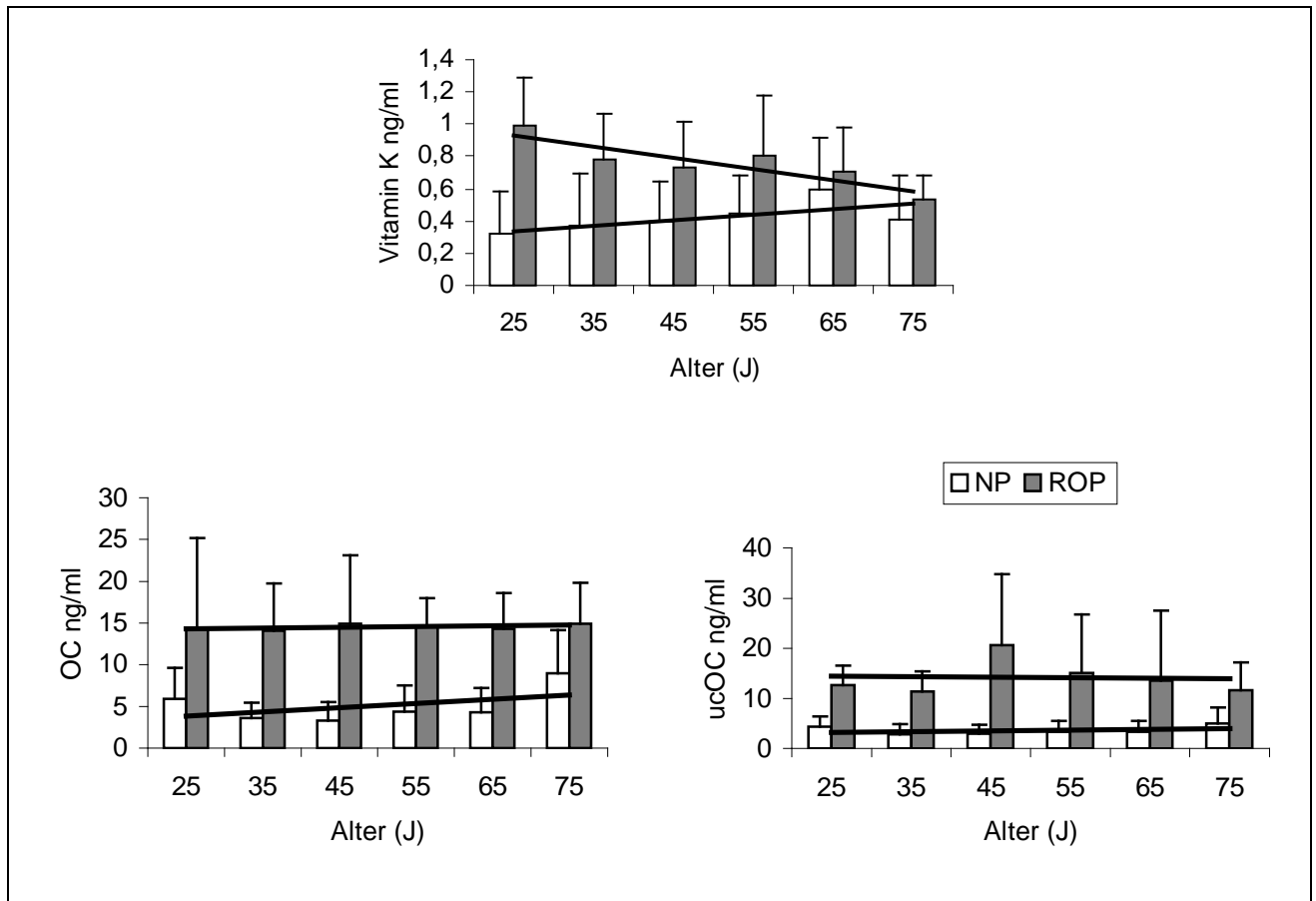
Der Vergleich zwischen ROP-Patienten und NP ergab signifikante Unterschiede für  $OC_{ges}$ , OC, ucOC und Vitamin K. Die ROP-Patienten zeigten dabei höhere Werte als die NP (Abb. 29). Diese Unterschiede blieben beim Vergleich der NP mit den CNI- bzw. TNI-Patienten bestehen.



**Abbildung 29: Unterschiede zwischen den NP und ROP-Patienten ( $p < 0,0001$ )**

## 6. Ergebnisse

Trotz positiver Korrelation des Vitamin K-Serumspiegels mit dem Alter bei den NP, stieg der Serumspiegel in keiner Altersdekade über den der ROP-Patienten, obwohl diese eine negative Korrelation mit dem Alter zeigten (Abb. 30 oben). Bei den NP stimmte die positive Korrelation von Vitamin K und dem Alter mit einer positiven Tendenz von OC mit dem Alter überein. OC verhielt sich bei den ROP-Patienten und ucOC bei beiden Populationen konstant im Alter (Abb. 30 unten).



**Abbildung 30: Vergleich des Vitamin K-, OC- und ucOC-Serumspiegels im Alter bei NP und ROP-Patienten**

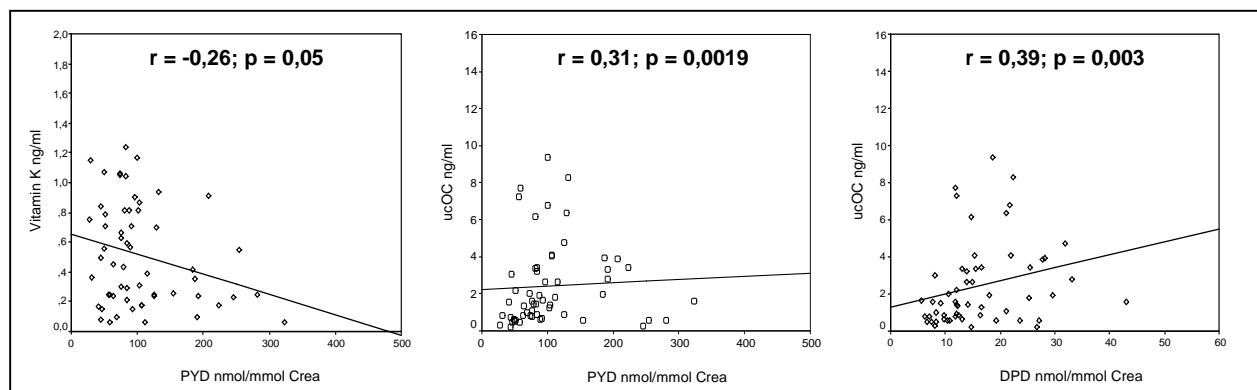
### 6.1.4. Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Der Mittelwert der Vitamin K-Serumkonzentration der RA-Gesamtpopulation betrug  $0,50 \pm 0,34$  ng/ml (Tab. 24), mit einem Schwankungsbereich von 0,06 bis 1,24 ng/ml.

**Tabelle 24: Mittelwerte  $\pm$  SD für die RA-Patienten**

		Gesamt- population	Frauen	Männer	Mann- Whitney-Test (♀;♂)
Alter	(J)	61,5 $\pm$ 12,2	61,3 $\pm$ 12,7	62,3 $\pm$ 9,57	n.s.
Vitamin K	ng/ml	0,50 $\pm$ 0,34	0,55 $\pm$ 0,34	0,30 $\pm$ 0,24	0,04
OC <sub>ges</sub>	ng/ml	6,10 $\pm$ 4,50	6,01 $\pm$ 4,74	6,55 $\pm$ 3,21	n.s.
OC	ng/ml	3,78 $\pm$ 3,81	3,81 $\pm$ 4,11	3,63 $\pm$ 1,90	n.s.
ucOC	ng/ml	2,27 $\pm$ 2,19	2,14 $\pm$ 2,09	2,92 $\pm$ 2,63	n.s.
ucOC	%	37,1 $\pm$ 21,7	36,3 $\pm$ 22,0	40,7 $\pm$ 21,3	n.s.
PYD	nmol/mmol Krea	105,0 $\pm$ 65,7	99,1 $\pm$ 60,8	137,0 $\pm$ 84,7	n.s.
DPD	nmol/mmol Krea	16,0 $\pm$ 8,00	15,2 $\pm$ 7,32	20,1 $\pm$ 10,5	n.s.

Es wurden folgende Korrelationen nachgewiesen:

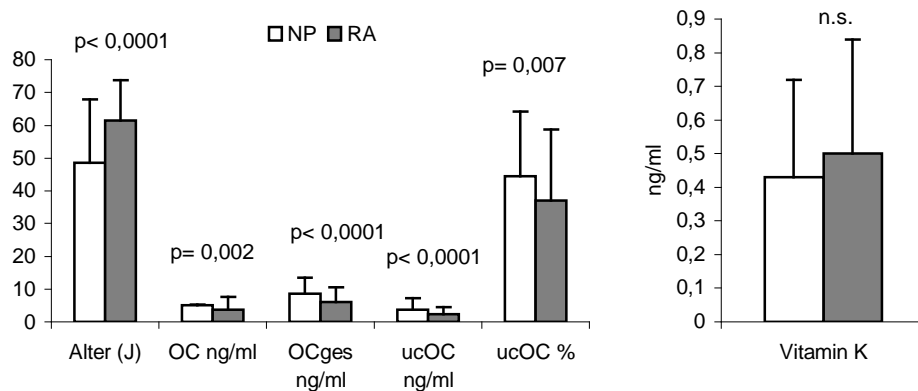


**Abbildung 31: Korrelationen bei den RA-Patienten**

Bei männlichen und weiblichen RA-Patienten wurde eine positive Korrelation von PYD mit DPD nachgewiesen (Männer:  $r = 0,88$ ;  $p = 0,002$ ; Frauen:  $r = 0,82$ ;  $p < 0,0001$ ). Bei den weiblichen RA-Patienten tauchten zusätzlich Korrelationen von ucOC mit den Knochenresorptionsmarkern PYD ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,025$ ) und DPD ( $r = 0,40$ ;  $p = 0,005$ ) auf.

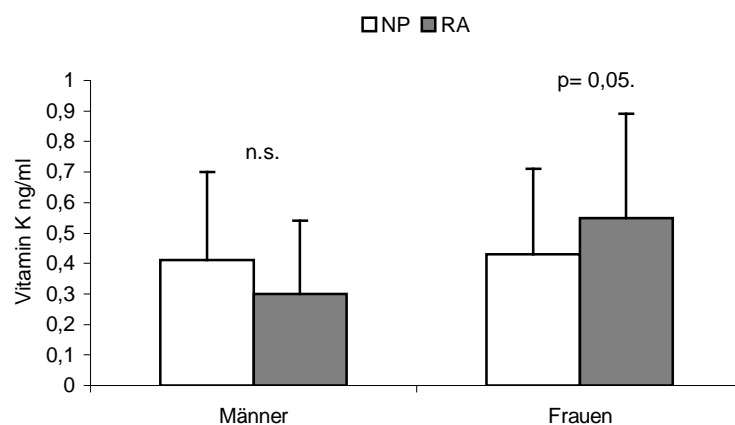
### Vergleich der RA-Patienten mit den NP

Der Vergleich zwischen den RA-Patienten und NP ergab folgende Unterschiede:



**Abbildung 32: Unterschiede zwischen den NP und RA-Patienten**

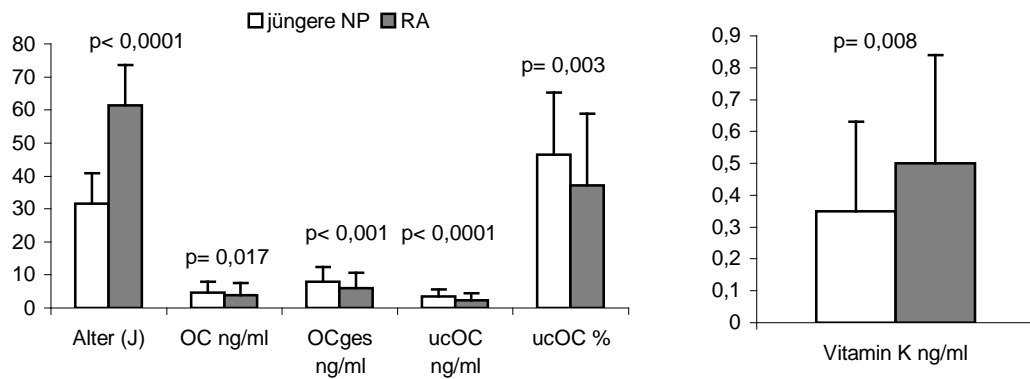
Im Vergleich zwischen männlichen NP und männlichen RA-Patienten unterschieden sich Alter ( $p = 0,001$ ) und  $OC_{ges}$  ( $p = 0,04$ ) signifikant. Zwischen weiblichen NP und weiblichen RA-Patienten blieben die Differenzen vom Alter ( $p < 0,0001$ ), Vitamin K ( $p = 0,05$ ) (Abb. 33),  $OC_{ges}$  ( $p = 0,003$ ), ucOC ( $p < 0,0001$ ) und ucOC% ( $p = 0,001$ ) bestehen.



**Abbildung 33: Unterschiede im Vitamin K-Serumspiegel zwischen männlichen und weiblichen NP und RA-Patienten**

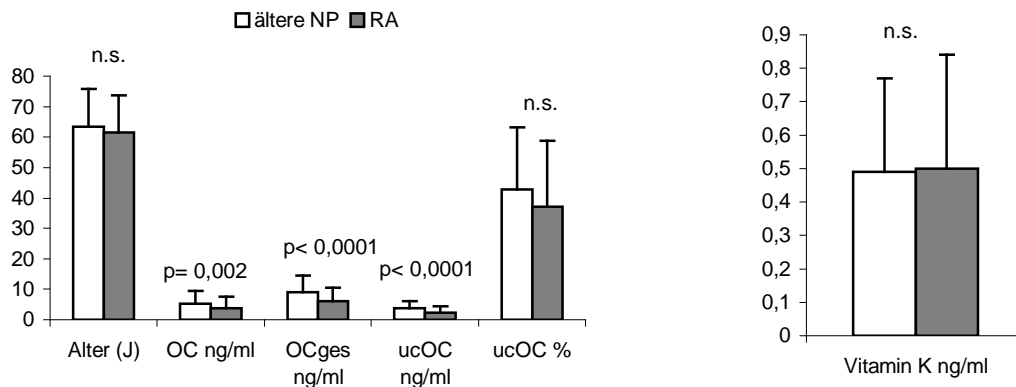
Da sich das Alter signifikant zwischen den NP und den RA-Patienten unterschied, wurden die RA-Patienten mit jüngeren und älteren NP verglichen (sh. Punkt 4.1.). Der Altersunterschied blieb zwischen jüngeren NP und den RA-Patienten bestehen ( $p < 0,0001$ ) sowie die Unterschiede für OC,  $OC_{ges}$ , ucOC, ucOC% und Vitamin K (Abb. 34).

## 6. Ergebnisse



**Abbildung 34: Unterschiede zwischen jüngeren NP und RA-Patienten**

Beim Vergleich älterer NP und RA-Patienten ließ sich ein Unterschied für das Alter nicht mehr sichern, aber für OC, OC<sub>ges</sub> und ucOC (Abb. 35).



**Abbildung 35: Unterschiede zwischen älteren NP und RA-Patienten**

### 6.1.5. Patienten mit Kardiologischen Erkrankungen

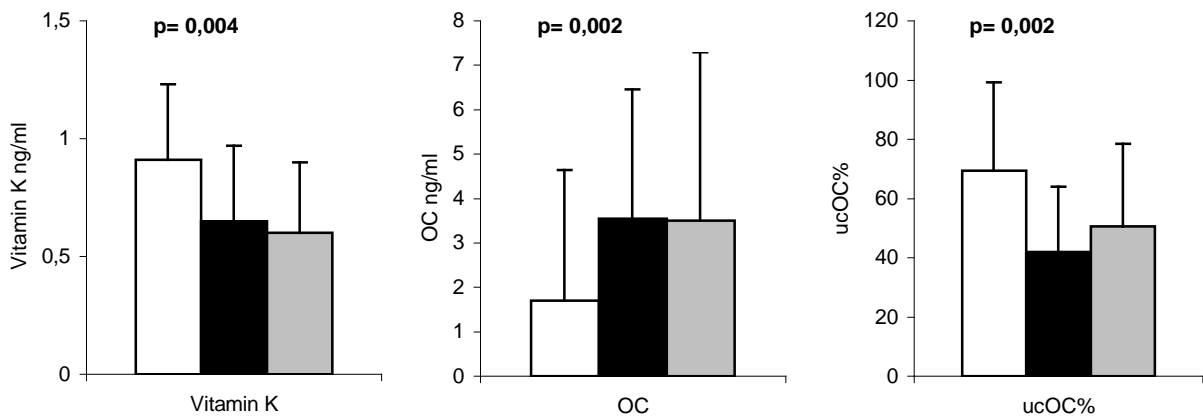
Der Mittelwert der Vitamin K-Serumkonzentration der KAP betrug  $0,68 \pm 0,33$  ng/ml (Tab. 25), mit einem Schwankungsbereich von 0,13 bis 1,49 ng/ml.

**Tabelle 25: Mittelwerte  $\pm$  SD für die KAP**

		Gesamt- population (n= 130)	Frauen (n= 40)	Männer (n= 90)	Mann- Whitney-Test (♀;♂)
Alter	(J)	62,4 $\pm$ 11,4	61,7 $\pm$ 12,6	62,7 $\pm$ 10,8	n.s.
Vitamin K	ng/ml	0,68 $\pm$ 0,33	0,65 $\pm$ 0,30	0,67 $\pm$ 0,34	n.s.
OC <sub>ges</sub>	ng/ml	6,35 $\pm$ 5,27	7,24 $\pm$ 5,28	5,95 $\pm$ 5,24	n.s.
OC	ng/ml	3,27 $\pm$ 3,23	3,77 $\pm$ 3,74	3,04 $\pm$ 2,97	n.s.
ucOC	ng/ml	2,77 $\pm$ 2,30	3,47 $\pm$ 2,56	2,46 $\pm$ 2,11	0,03
ucOC	%	48,3 $\pm$ 26,5	51,6 $\pm$ 22,8	46,8 $\pm$ 28,0	n.s.
Vitamin D	ng/ml	19,0 $\pm$ 6,45	17,8 $\pm$ 7,57	19,5 $\pm$ 5,82	n.s.
Triglyceride	mmol/L	1,84 $\pm$ 1,24	1,60 $\pm$ 0,97	1,95 $\pm$ 1,33	n.s.
Gesamtcholesterin	mmol/L	5,32 $\pm$ 1,05	5,38 $\pm$ 1,03	5,29 $\pm$ 1,06	n.s.
HDL-Cholesterin	mmol/L	1,34 $\pm$ 0,44	1,47 $\pm$ 0,51	1,28 $\pm$ 0,39	0,016
LDL-Cholesterin	mmol/L	3,23 $\pm$ 1,02	3,30 $\pm$ 1,15	3,21 $\pm$ 0,97	n.s.

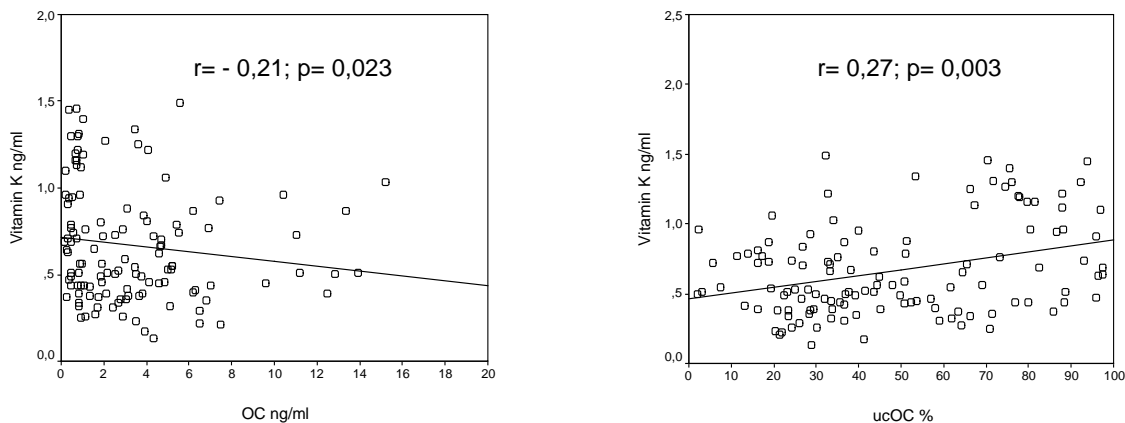
## 6. Ergebnisse

Zwischen den KAP-Gruppen ergaben sich für Vitamin K, OC, ucOC%, TG, Gesamtcholesterin und HDL signifikante Unterschiede (Tab. 26, Abb. 36). Die FT-Gruppe wies für Vitamin K, ucOC%, TG und Gesamtcholesterin die signifikant höchsten, und für OC und HDL die signifikant niedrigsten Serumwerte auf. Im Mann-Whitney-U-Test differenzierte sich die FT- von der ASS- und von der SP-Gruppe (Tab. 26). Die ASS- und SP-Gruppe unterschieden sich nicht.



**Abbildung 36: Unterschiede zwischen den KAP-Gruppen (Kruskal-Wallis-Test)**  
[FT= weiß, ASS= schwarz, SP= grau]

In der KAP-Gesamtpopulation korrelierte der Vitamin K-Serumspiegel mit dem OC- (Abb. 37 links), mit dem ucOC-Serumspiegel ( $r = 0,18$ ;  $p = 0,047$ ) und dem ucOC%-Anteil (Abb. 37 rechts).



**Abbildung 37: Korrelationen von Vitamin K zu OC (links) und ucOC% (rechts) bei den KAP**

Tabelle 26: Mittelwerte  $\pm$  SD für die KAP-Gruppen

Parameter	Probanden- anzahl		Alter (J)	Vitamin K ng/ml	OC <sub>ges</sub> ng/ml	OC ng/ml	ucOC ng/ml	ucOC %	25-OH-D ng/ml	TG mmol/L	Gesamtchol. mmol/L	HDL-Chol. mmol/L	LDL-Chol. mmol/L	
Patienten mit FT-Einnahme	ges.	19	62,7 ± 11,3	0,91 ± 0,32	7,71 ± 9,09	1,70 ± 2,94	3,73 ± 2,96	69,4 ± 29,9	21,0 ± 5,27	2,06 ± 1,02	5,75 ± 0,95	1,22 ± 0,29	3,62 ± 1,00	
			♂	17	63,4 ± 10,5	0,89 ± 0,32	8,00 ± 9,60	1,82 ± 3,10	3,61 ± 2,98	67,7 ± 31,2	21,0 ± 5,27	2,13 ± 1,07	5,81 ± 0,96	1,21 ± 0,30
	♀	2			57,0 ± 21,2	1,03 ± 0,40	5,42 ± 3,46	0,70 ± 0,22	4,73 ± 3,67	82,4 ± 15,1	* ± 0,52	1,57 ± 1,10	5,28 ± 1,10	1,32 ± 0,16
			ges.	74	62,6 ± 11,1	0,65 ± 0,32	5,89 ± 3,94	3,54 ± 2,92	2,35 ± 1,92	42,0 ± 22,1	18,0 ± 6,52	1,87 ± 0,96	5,18 ± 1,07	1,30 ± 0,40
	♂	54			62,0 ± 10,8	0,64 ± 0,34	5,57 ± 3,66	3,36 ± 2,80	2,21 ± 1,78	41,1 ± 23,3	18,3 ± 6,31	1,90 ± 0,99	5,16 ± 1,02	1,26 ± 0,39
			♀	20	64,6 ± 11,9	0,66 ± 0,28	6,76 ± 4,60	4,02 ± 3,26	2,74 ± 2,26	44,7 ± 18,9	17,1 ± 7,35	1,82 ± 0,86	5,22 ± 1,24	1,40 ± 0,40
Patienten mit SP-Einnahme	ges.	37			61,7 ± 12,3	0,60 ± 0,30	6,62 ± 5,17	3,50 ± 3,79	3,12 ± 2,46	50,5 ± 27,9	20,1 ± 6,65	1,68 ± 1,74	5,38 ± 0,99	1,49 ± 0,54
			♂	19	64,4 ± 11,6	0,60 ± 0,32	5,34 ± 3,69	3,18 ± 3,25	2,15 ± 1,79	45,5 ± 30,7	22,0 ± 3,98	1,96 ± 2,16	5,21 ± 1,16	1,41 ± 0,45
	♀	18			59,0 ± 12,7	0,60 ± 0,29	7,97 ± 6,20	3,84 ± 4,36	4,13 ± 2,70	56,0 ± 24,3	18,5 ± 8,09	1,37 ± 1,09	5,57 ± 0,76	1,57 ± 0,62
			Kruskal-Wallis-Test zwischen FT-, ASS- und SP-Gruppe			n.s.	0,004	n.s.	0,002	n.s.	0,002	n.s.	0,013	n.s.

Mann-Whitney-U-Test:

grau hinterlegte Felder = signifikante Unterschiede zwischen ♂ und ♀

- ucOC bei ♀ signifikant höher als bei ♂ ( $p=0,016$ ) in SP-Gruppe

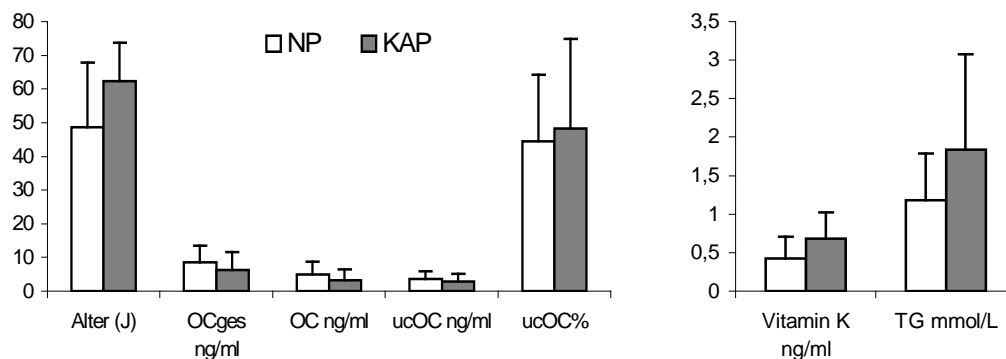
schraffierte Felder: signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen

- Vitamin K<sub>1</sub> bei FT-Gruppe signifikant höher als bei ASS- ( $p=0,003$ ) und SP-Gruppe ( $p=0,003$ )- OC bei FT-Gruppe signifikant niedriger als bei ASS- ( $p<0,0001$ ) und SP-Gruppe ( $p=0,0017$ )- ucOC% bei FT-Gruppe signifikant höher als bei ASS- ( $p<0,0001$ ) und SP-Gruppe ( $p=0,029$ )- Gesamtcholesterin bei FT-Gruppe signifikant höher als bei ASS Gruppe ( $p=0,049$ )- Triglyceride bei SP-Gruppe signifikant niedriger als bei FT- ( $p=0,008$ ) und ASS-Gruppe ( $p=0,012$ )- HDL-Cholesterin bei SP-Gruppe signifikant höher als bei FT- ( $p=0,04$ ) und ASS-Gruppe ( $p=0,036$ )

\* keine Messungen erfolgt

Vergleich der KAP mit den NP

Der Vergleich zwischen den KAP und NP ergab folgende Unterschiede:

Abbildung 38: Unterschiede zwischen NP und KAP  $p < 0,0001$  (ucOC% n.s.)



Der Vergleich der NP mit den einzelnen KAP-Gruppen ergab folgende Unterschiede:

**Tabelle 27: Unterschiede zwischen NP und KAP-Gruppen**

(\* Parameter, wo KAP höhere Werte zeigten)

Unterschiede von NP zur:	FT- Gruppe	ASS- Gruppe	SP- Gruppe
Alter*	0,001	0,0001	0,0001
Vitamin K*	0,0001	0,0001	0,001
OC	0,0001	0,001	0,002
OC <sub>ges</sub>	0,05	0,0001	0,003
ucOC	n.s.	0,0001	n.s.
ucOC%	0,0001*	n.s.	n.s.
TG*	n.s.	0,0001	n.s.

Da sich das Alter signifikant zwischen NP und KAP unterschied, wurde die Einteilung der NP in jüngere und ältere Personen (sh. Punkt 4.1.) zum Vergleich herangezogen. Zwischen jüngeren NP und KAP unterschied sich das Alter signifikant ( $p < 0,0001$ ), aber nicht zwischen älteren NP und KAP. Die Unterschiede für Vitamin K, ucOC, OC und OC<sub>ges</sub> blieben jedoch signifikant.

## 6.2. Ergebnisse II

### 6.2.1. Ergebnisse zum Ein-Proband-Versuch

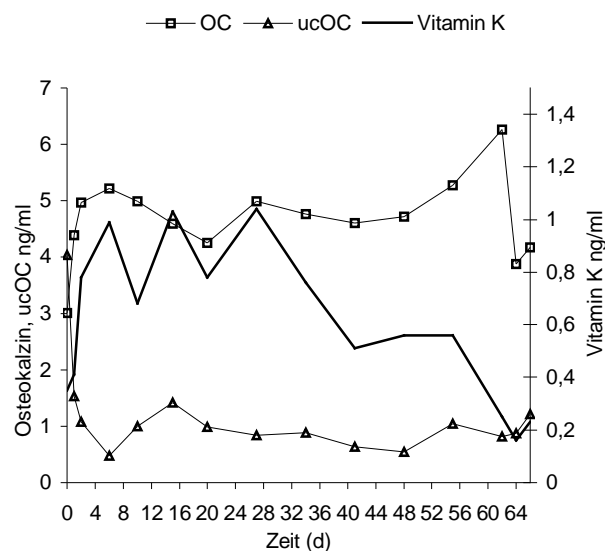
Innerhalb der ersten 6 Versuchstage war Vitamin K um 64,6 % gestiegen, OC um 42,3 % gestiegen und ucOC um 88,1 % gesunken (Tab. 28; Abb. 39). UcOC hatte damit seinen minimalsten Wert während des gesamten Versuchszeitraumes erreicht. Im weiteren Verlauf variierte die Vitamin K-Serumkonzentration und erreichte am 27. Tag ihr Maximum, welches 66,4 % über dem Ausgangswert lag. Die OC-Serumkonzentration sank vom 6. bis 20. Tag, ging danach in eine Plateauphase über, stieg ab dem 41. Tag und erreichte am 62. Tag ihr Maximum, welches 51,9 % über dem Basiswert lag.

Mit letztmaliger Kapseleinnahme, am 60. Versuchstag, stieg ucOC ab dem 62. Tag und OC sank. Am letzten Untersuchungstag, lag der Vitamin K-Serumspiegel 34,3 % unter, OC 28 % über und ucOC 70 % unter dem Ausgangswert.

Die Osteokalzinformen reagierten gleichzeitig gegenläufig: bis zum 6. Tag stieg OC und sank ucOC, beide folgten dann einer Plateauphase, die so lange anhielt wie Vitamin K supplementiert wurde, danach sank OC und ucOC stieg. Für die Vitamin K-Serumkonzentration war nur zu Beginn ein mit den Osteokalzinformen assoziierender Verlauf erkennbar, danach folgte sie keinem einheitlichen Verlauf. Nach der letzten Kapseleinnahme sank der Vitamin K-Serumspiegel.

**Tabelle 28: Gemessene Serumkonzentrationen**

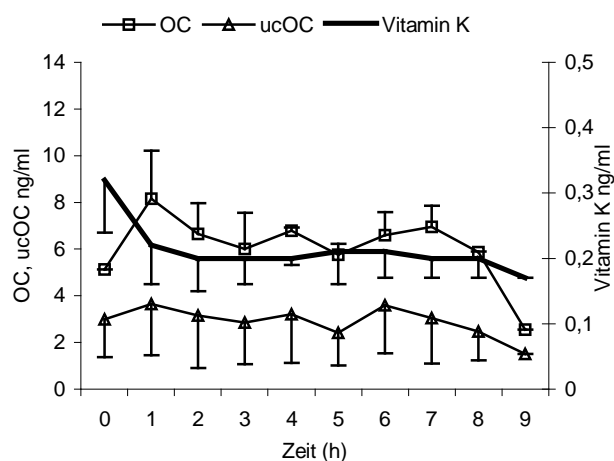
Tag	Serumkonzentration in ng/ml		
	Vitamin K	OC	ucOC
0	0,35	3,01	4,04
1	0,41	4,39	1,53
2	0,78	4,97	1,08
6	0,99	5,22	0,48
10	0,68	4,99	1,00
15	1,03	4,60	1,42
20	0,78	4,25	0,99
27	1,04	4,99	0,84
34	0,76	4,77	0,88
41	0,51	4,61	0,64
48	0,56	4,72	0,54
55	0,56	5,27	1,04
62	0,25	6,26	0,82
64	0,16	3,88	0,87
66	0,23	4,17	1,21

**Abbildung 39: Konzentrations-Zeit-Verlauf von Vitamin K, OC und ucOC des Ein-Proband-Versuches**

### 6.2.2. Ergebnisse der Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Vitamin K des Lebensmittels Spinat, oral applizierbarer Pharmaka (Kapsel, Tropfen) und intramuskulärer Injektion (sh. Anhang Tab. 46-71, Abb. 52-63)

#### Vitamin K-Tagesprofil

Der Versuch wurde analog den vier Hauptversuchen durchgeführt. Das Verstopfen der Venenverweilkanülen führte zum vorzeitigen Abbruch zur 9. Stunde. Im Verlauf dieser neun Stunden traten keine signifikanten Schwankungen beim Vitamin K-, OC- und ucOC-Serumspiegel auf (Abb. 40).

**Abbildung 40: Tagesprofil (9h) von Vitamin K, OC und ucOC**

## 6. Ergebnisse

### Anfangs- (A), End- (E) und Nüchternwertuntersuchung

Es lagen folgende Basisserumkonzentrationen zur A der Probanden vor:

**Tabelle 29: Serumkonzentrationen zur Anfangsuntersuchung (A)**

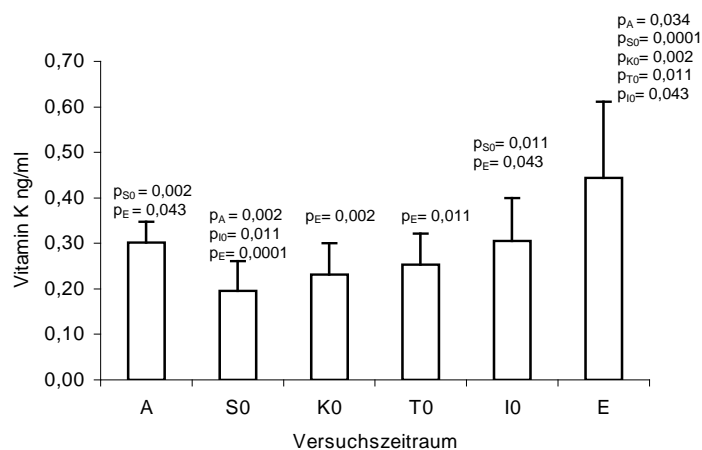
Probanden- nummer	Serumkonzentration von						
	Vitamin K <sub>1</sub> ng/ml	OC ng/ml	ucOC ng/ml	TG mmol/l	Cholesterin mmol/l	HDL mmol/l	LDL mmol/l
1	0,23	1,80	1,17	1,08	4,23	1,76	1,98
2	0,40	7,30	5,51	0,80	4,85	1,83	2,66
3	0,27	2,25	1,06	1,00	4,01	1,23	2,33
4	0,28	3,48	3,48	0,54	5,37*	2,72	2,40
5 <sup>x</sup>	X	X	X	X	X	X	X
6	0,28	2,51	1,02	2,22	6,12*	1,56	3,55
7	0,34	8,98	1,35	1,37	4,58	1,74	2,22
8	0,36	6,10	6,87	0,82	4,64	1,67	2,60
9	0,27	0,82	6,30	1,95	6,26*	1,61	3,76
10	0,28	2,31	2,12	0,88	5,37*	1,90	3,07
Mittelwert (n = 9)	0,30	3,95	3,21	1,18	5,05	1,78	2,73
SD	0,05	2,82	2,41	0,56	0,79	0,40	0,61
V.K. %	16,7	71,4	75,1	47,5	15,6	22,5	22,3

\* außerhalb des Normwertes von 3,1 – 5,2 mmol/l Cholesterin

<sup>x</sup> Proband 5 nahm nicht an der A teil

Die 10 Probanden zeigten vergleichbare Vitamin K- und Lipid-Serumspiegel. Bei den Osteokalzinformen lagen interindividuelle Differenzen vor (Tab. 29).

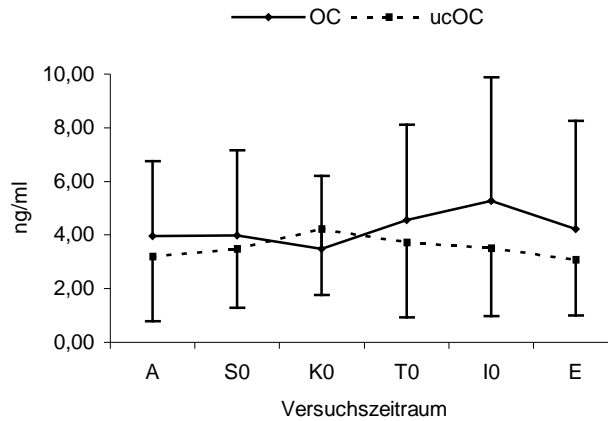
In den ersten zwei Wochen Vitamin K-armer Ernährung sank der Vitamin K-Serumspiegel signifikant um  $36,9 \pm 19,9$  %. OC, ucOC und die Serumlipide wurden nicht beeinflusst. Weiterhin existierten für den Vitamin K-Serumspiegel der A, E, S0, K0, T0 und I0 Unterschiede (Abb. 41). Der Vitamin K-Basisserumspiegel stieg von Versuch zu Versuch und führte zur höchsten Konzentration bei der E.



**Abbildung 41: Unterschiede des Vitamin K-Serumspiegels zwischen A, E, S0, K0, T0 und I0**

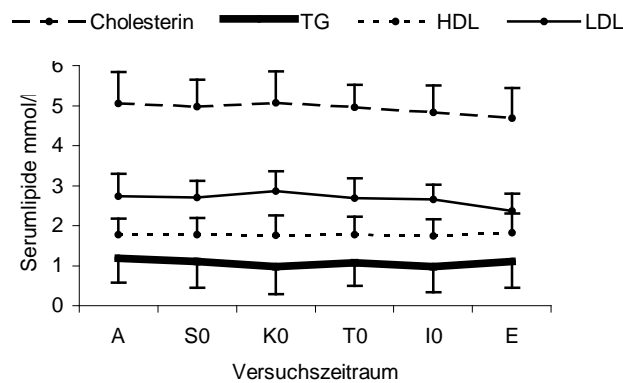
## 6. Ergebnisse

Für OC und ucOC ergaben sich keine Veränderungen während des Versuchszeitraumes (Abb. 42). Tendenziell waren ein sinkender ucOC-Serumspiegel und ein steigender OC-Serumspiegel ab dem Kapselversuch erkennbar. Auffallend war das gegensätzliche Verhalten beider Osteokalzinformen.



**Abbildung 42: OC- und ucOC- Serumspiegel der A, E, S0, K0, T0 und I0**

Die Serumlipidspiegel der A, E, S0, K0, T0 und I0 wurden in Abbildung 43 dargestellt. Sie zeigten während des Versuchszeitraumes ein konstantes Niveau.

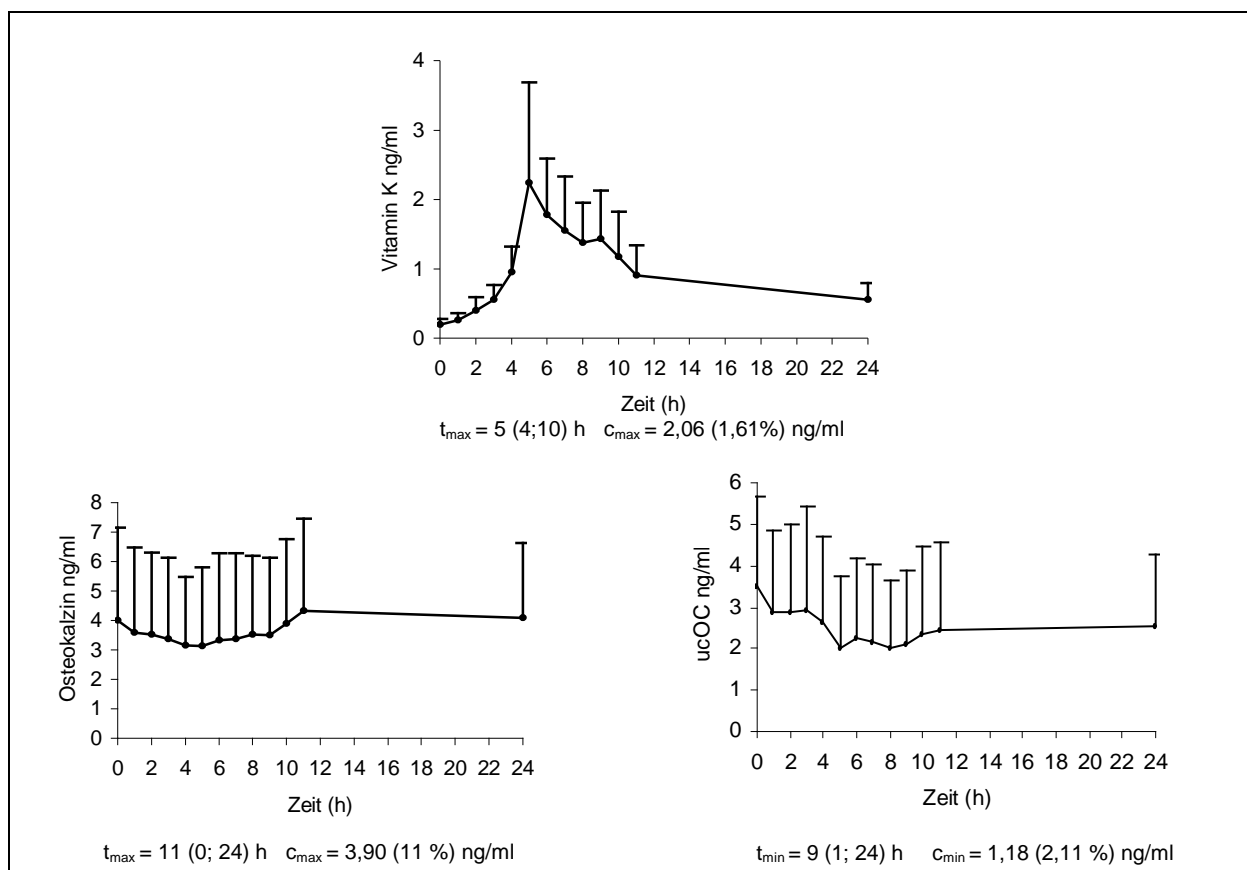


**Abbildung 43: Serumlipidspiegel der A, E, S0, K0, T0 und I0**

Auswertung der Konzentrations-Zeit-Verläufe nach oralem Verzehr von 526 g Rahmspinat (Abb. 44)

Das Vitamin K-Konzentrationsmaximum von 2,06 ng/ml wurde nach 5 h erreicht. Von der 11. zur 24. h sank die Vitamin K-Serumkonzentration ( $p = 0,043$ ), was nicht in ein Absinken des 24-h-Wertes unterhalb des Nüchternwertes resultierte. Der 24-h-Wert lag 63,6 % über dem Nüchternwert ( $p < 0,0001$ ). Das Verhältnis  $c_{\max}/\text{Nüchternwert}$  betrug 11,2.

Das Maximum von OC sowie das Minimum von ucOC lagen in den späteren Stunden des Versuches. Beide zeigten keine signifikanten Konzentrationsveränderungen. Nach 24 h lag die Serumkonzentration von OC 2,2 % über und von ucOC 26,6 % unter dem Nüchternwert (n.s.). ucOC hatte, im Vergleich zum Nüchternwert, bis zum Erreichen von  $c_{\min}$  um 66,2 %, abgenommen (n.s.). Das OC verhielt sich während des Versuchs konstant (Nüchternwert: 4,00 ng/ml;  $c_{\max}$ : 3,90 ng/ml).

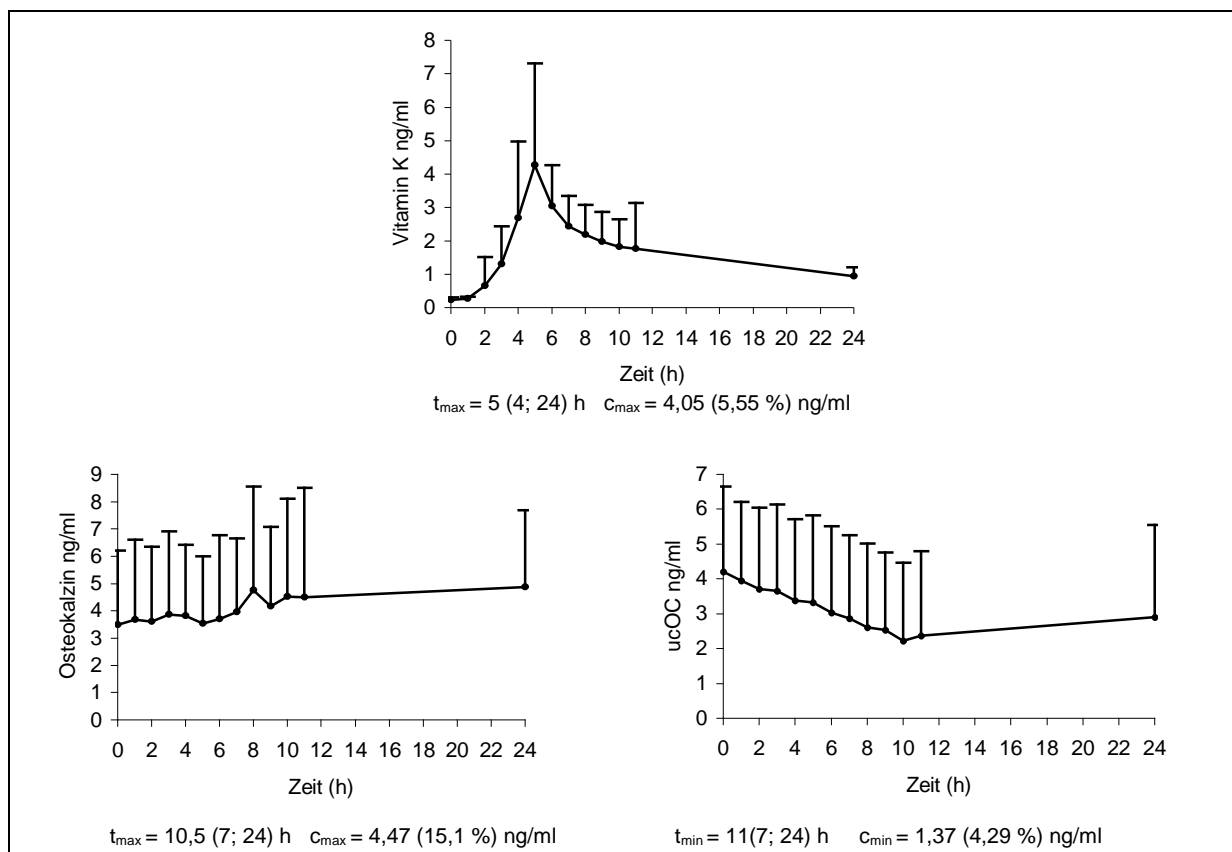


**Abbildung 44: Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von Vitamin K<sub>1</sub>, OC und ucOC als Mittelwertkurve nach oralem Verzehr von 526 g Rahmspinat**

Auswertung der Konzentrations-Zeit-Verläufe nach oraler Applikation von 5 Phyllochinon-Kapseln (Abb. 45)

Das Vitamin K-Konzentrationsmaximum von 4,05 ng/ml wurde nach 5 h erreicht. Von der 11. zur 24. h ( $p = 0,009$ ) kam es zur signifikanten Konzentrationsabnahme. Der 24-h-Wert lag 75,8 % über dem Nüchternwert ( $p < 0,0001$ ). Das Verhältnis  $c_{\max}/\text{Nüchternwert}$  betrug 18,6.

Im Vergleich zum Nüchternwert hatte OC um 28,1% bis zum  $c_{\max}$  zugenommen (n.s.) und ucOC um 67,5 % bis zum  $c_{\min}$  abgenommen ( $p = 0,029$ ). Wie beim Spinatversuch lagen das Maximum von OC und das Minimum von ucOC in den späteren Stunden des Versuches. Nach 24 h lag die Serumkonzentration von OC 28,3 % über (n.s.) und von ucOC 31,3 % unter ( $p = 0,029$ ) dem Nüchternwert.

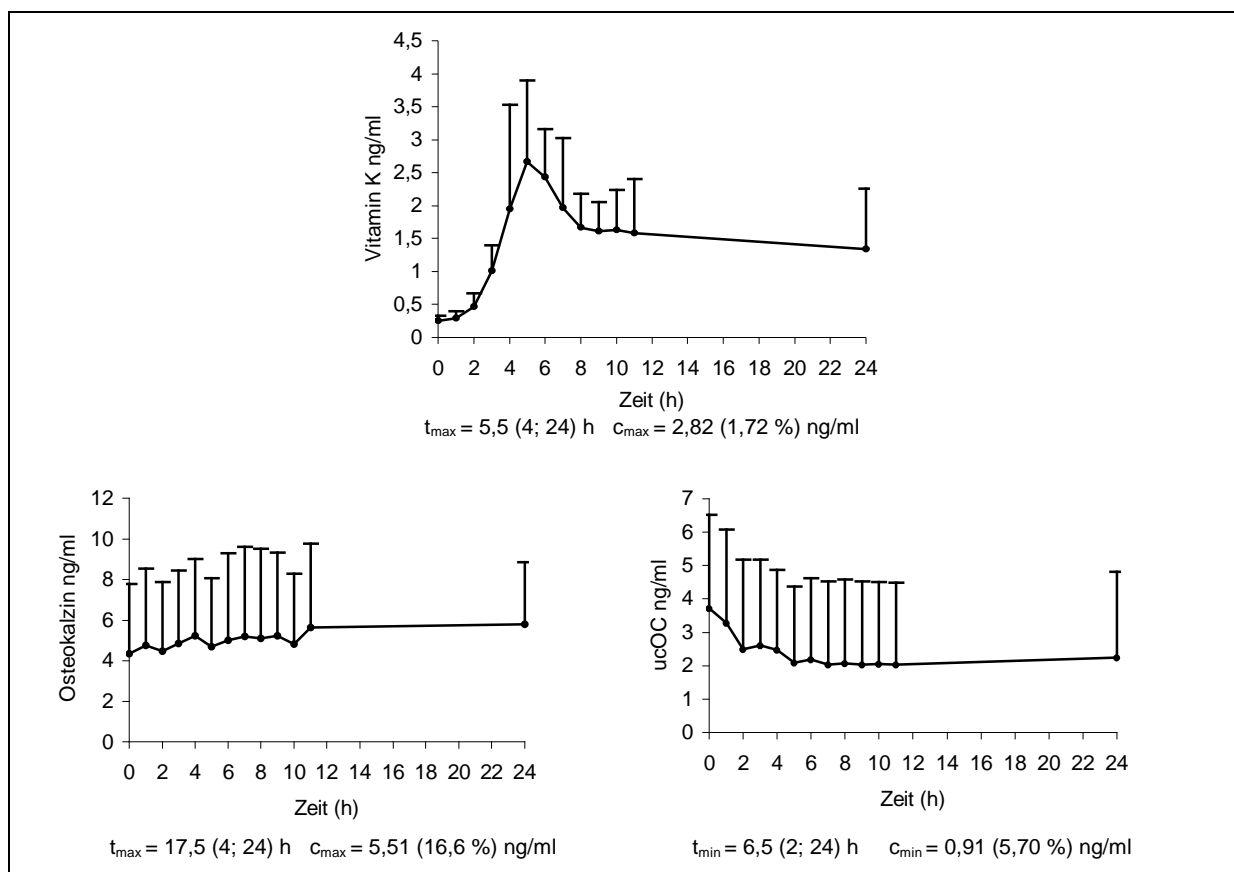


**Abbildung 45: Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von Vitamin K<sub>1</sub>, OC und ucOC als Mittelwertkurve nach oraler Applikation von 5 Phyllochinon-Kapseln**

Auswertung der Konzentrations-Zeit-Verläufe nach oraler Applikation von 50  $\mu$ l Phyllochinon-Tropfen (Abb. 46)

Das Vitamin K-Konzentrationsmaximum von 2,82 ng/ml wurde nach 5,5 h erreicht. Das Verhältnis  $c_{\max}$ /Nüchternwert betrug 10,2. Nach 24 h lag die Vitamin K-Serumkonzentration 80,6 % über dem Nüchternwert ( $p < 0,0001$ ).

Im Vergleich zum Nüchternwert war OC maximal um 26,6 % gestiegen (n.s.) und ucOC um 75,6 % gefallen ( $p = 0,029$ ). Das Maximum von OC lag erneut in den späteren Stunden des Versuches. Das zeitliche Minimum von ucOC hatte sich nach vorn verschoben. Übereinstimmend mit den vorherigen Versuchen lag nach 24 Stunden die Serumkonzentration von OC 25 % über und von ucOC 39,9 % unter dem Nüchternwert (n.s.). UcOC unterschied sich von der 7. bis zur 11. Stunde signifikant vom Nüchternwert ( $p_{7.h} = 0,029$ ;  $p_{8.h} = 0,035$ ;  $p_{9.h} = 0,05$ ;  $p_{10.h} = 0,043$ ;  $p_{11.h} = 0,043$ ).



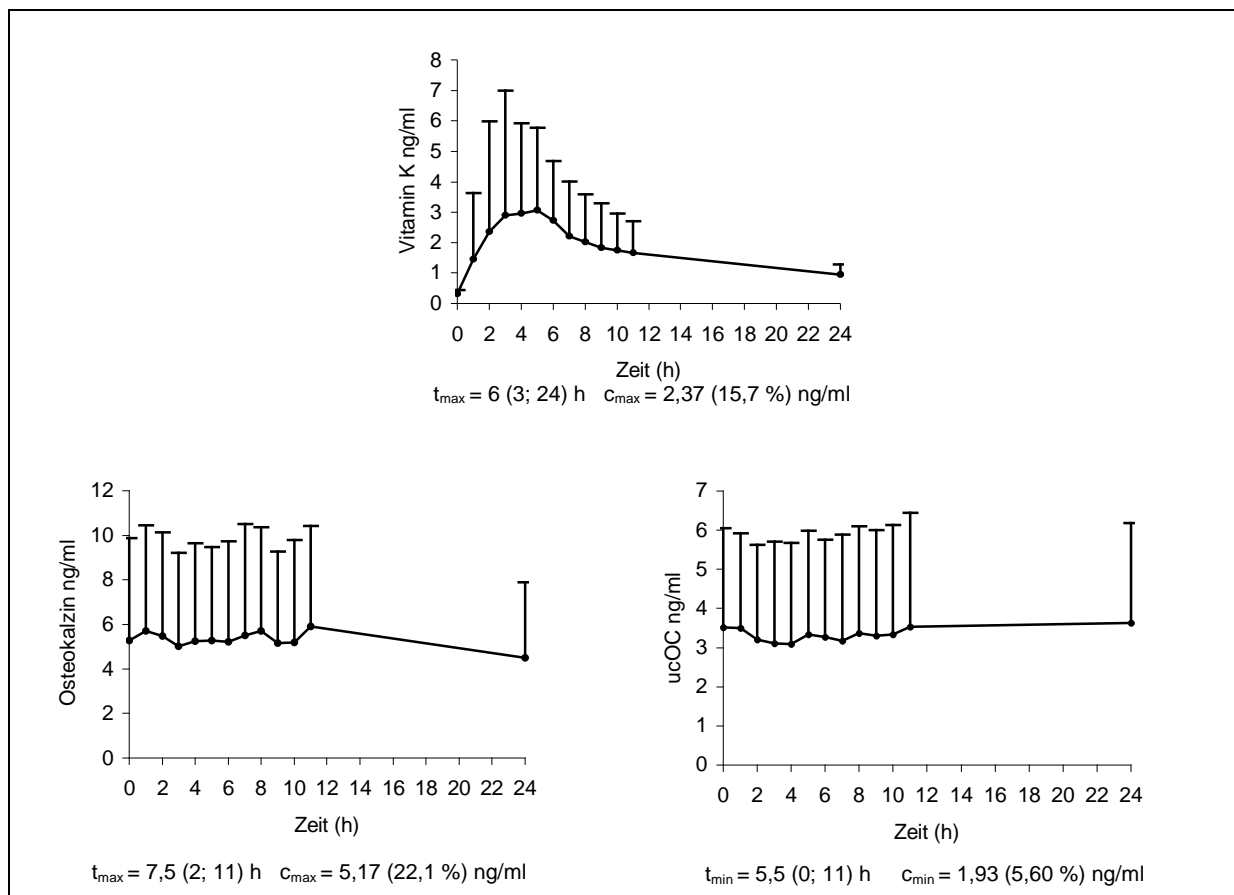
**Abbildung 46: Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von Vitamin K<sub>1</sub>, OC und ucOC als Mittelwertkurve nach oraler Applikation on 50  $\mu$ l Phyllochinon-Tropfen**

Auswertung der Konzentrations-Zeit-Verläufe nach i.m. Injektion von 100  $\mu$ l Konaktionlösung (Abb. 47)

Das Vitamin K-Konzentrationsmaximum von 2,37 ng/ml wurde nach 6 h erreicht. Das Verhältnis  $c_{\max}$ /Nüchternwert betrug 9,56. Nach 24 Stunden lag die Serumkonzentration 66 % über dem Nüchternwert ( $p < 0,0001$ ).

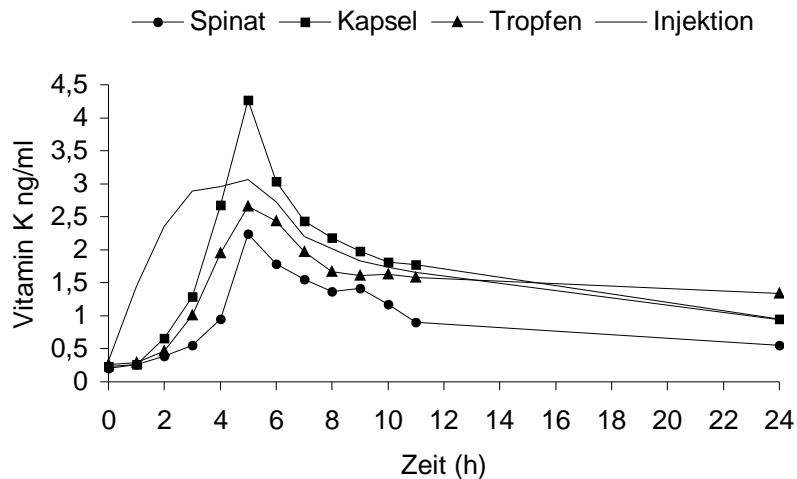
Im Vergleich zum Nüchternwert war das ucOC maximal um 45,2 % gesunken (n.s.). OC verhielt sich während des Versuchs konstant (Nüchternwert: 5,28 ng/ml;  $c_{\max}$ : 5,17 ng/ml). Beide Osteokalzinformen verlagerten ihr zeitliches Maximum (OC) bzw. Minimum (ucOC) nach vorn.

Etwa 50 % der Probanden wiesen einen steigenden OC-Serumspiegel und 50 % einen abnehmenden OC-Serumspiegel auf, was ebenfalls beim ucOC zu beobachten war. Somit zeigten gemittelte OC- und ucOC-Verläufe ein konstantes Verhalten. Nach 24 Stunden lag, im Gegensatz zu den anderen Versuchen, die OC-Serumkonzentration unter (n.s.) und beim ucOC über dem Nüchternwert (n.s.).



**Abbildung 47: Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von Vitamin K<sub>1</sub>, OC und ucOC als Mittelwertkurve nach i.m. Injektion von 100  $\mu$ l Konaktionlösung**



Vergleich der Konzentrations-Zeit-Verläufe der verschiedenen Prüfsubstanzen**Abbildung 48: Konzentrations-Zeit-Verläufe von Vitamin K der vier Prüfsubstanzen**

Beim Konzentrations-Zeit-Verlauf der Vitamin K-Serumkonzentration des Spinatversuches kam es von der 3. über die 4. ( $p=0,009$ ) zur 5. Stunde ( $p=0,002$ ) zum signifikanten Anstieg (Abb. 48). Ab der 5. Stunde nahm die Konzentration ab.

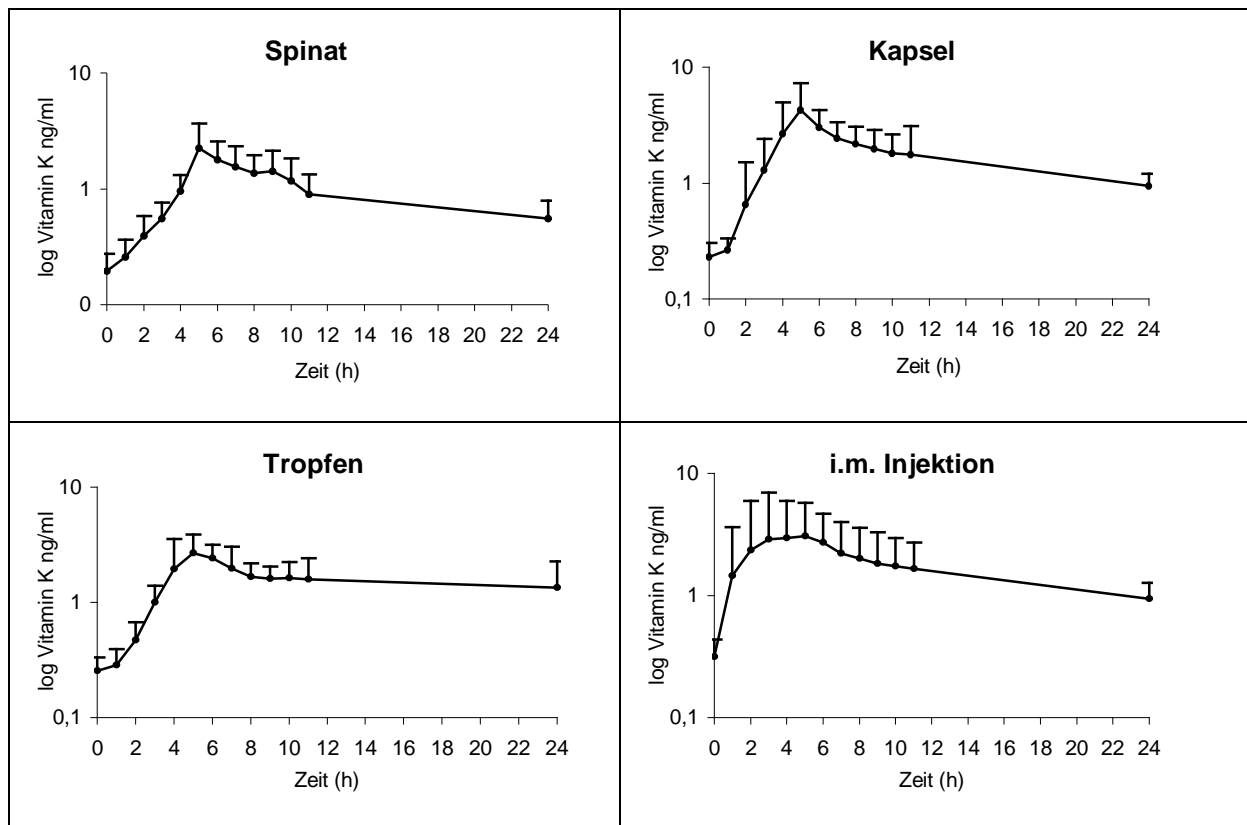
Beim Kapselversuch war der signifikante Konzentrationsanstieg von der 2. zur 3. h ( $p=0,029$ ) (Abb. 48). Ab der 5. Stunde nahm die Konzentration ab.

Beim Tropfenversuch kam es von der 1. bis zur 4. Stunde zum signifikanten Konzentrationsanstieg ( $p_{1.-2.h}=0,035$ ;  $p_{2.-3.h}=0,02$ ;  $p_{3.-4.h}=0,029$ ) (Abb. 48). Nach der 5. Stunde nahm die Konzentration ab.

Der Injektionsversuch wies mit dem signifikanten Anstieg von der 0. zur 1. Stunde ( $p=0,0001$ ) die zeitigste Vitamin K-Konzentrationszunahme aller Versuche auf. Ab der 3. Stunde ging die Verlaufskurve in eine Plateauphase über, innerhalb der das Maximum erreicht wurde und die bis zur 5. h anhielt (Abb. 48). Danach nahm die Vitamin K-Serumkonzentration ab.

Bei allen Prüfsubstanzen sank die Vitamin K-Serumkonzentration ab der 5. Stunde. Da zwischen der 11. und 24. Stunde keine Blutentnahmen erfolgten, entstand eine große Lücke im Entnahmezeitraum, was die Aussage über den Verlauf der Konzentrationsabnahme spekulativ werden ließ. Es schien sich bei allen Prüfsubstanzen um einen mehrphasigen Konzentrationsabfall zu handeln, der mindestens biphasisch war (Abb. 49).

## 6. Ergebnisse



**Abbildung 49: Log-lin-Darstellung der Konzentrations-Zeit-Verläufe von Vitamin K der vier Prüfsubstanzen**

Das  $c_{\max}$  von Vitamin K bei Kapseleinnahme war signifikant höher als das  $c_{\max}$  bei Spinatverzehr ( $p=0,011$ ) oder Tropfeneinnahme ( $p=0,035$ ). Das größte Verhältnis von  $c_{\max}$ /Nüchternwert wurde bei Kapseleinnahme erreicht und der höchste 24-h-Wert lag bei der Tropfeneinnahme vor (Tab. 30).

Signifikante Konzentrationsveränderungen der Osteokalzinformen kamen nach Applikation von Kapseln- und Tropfen für das ucOC vor (Tab. 30). Bei der Einnahme von Kapseln lag nach 24 h eine signifikant niedrigere ucOC-Serumkonzentration, gegenüber der Ausgangskonzentration, vor.

Zwischen dem Kapsel- und Tropfenversuch ( $p=0,029$ ) und zwischen dem Kapsel- und Injektionsversuch ( $p=0,003$ ) unterschied sich  $t_{\min}$  von ucOC signifikant.

## 6. Ergebnisse

**Tabelle 30:  $t_{\max}$  und  $c_{\max}$  von Vitamin K und OC sowie  $t_{\min}$  und  $c_{\min}$  von ucOC der vier Versuche**

		Spinat	Kapsel	Tropfen	i.m. Injektion
Vitamin K	$t_{\max}$ (h)	5	5	5,5	6
	$c_{\max}$ (ng/ml)	2,06	4,05	2,82	2,37
	% über $t_0$ nach 24 h	63,6 ( $p < 0,0001$ )	75,8 ( $p < 0,0001$ )	80,6 ( $p < 0,0001$ )	66 ( $p < 0,0001$ )
	$c_{\max}$ /Nüchternwert	11,2	18,6	10,2	9,56
OC	$t_{\max}$ (h)	11	10,5	17,5	7,5
	$c_{\max}$ (ng/ml)	3,90	4,47	5,51	5,17
	% über $t_0$ nach 24 h	2,2	28,3	25	-
	max. Zunahme in %	-	28,1	26,6	-
UcOC	$t_{\min}$ (h)	9	11	6,5	5,5
	$c_{\min}$ (ng/ml)	1,18	1,37	0,91	1,93
	% unter $t_0$ nach 24 h	26,6	31,3 ( $p = 0,029$ )	39,9	-
	max. Reduktion in %	66,2	67,5 ( $p = 0,029$ )	75,6 ( $p = 0,029$ )	45,2

### Auswertung und Vergleich pharmakokinetischer Parameter der Konzentrations-Zeit-Verläufe von Vitamin K<sub>1</sub> der vier Prüfsubstanzen

**Tabelle 31: Pharmakokinetische Parameter der Konzentrations-Zeit-Verläufe von Vitamin K der Prüfsubstanzen (CV%) [n]**

Pharmakokinetische Parameter	Rahmspinat	Kapsel	Tropfen	i.m. Injektion	Signifikanz (Kruskal-Wallis-Test)
$AUC_{0-24}$ (ng*h/ml)	15,6 (55,3 %)	29,2 (210 %)	26,9 (168,2 %)	25,1 (692 %)	0,048
Terminale Dispositionsrate ( $h^{-1}$ )	0,1 (0,0 %)	0,1 (0,0 %) [n = 9]	0,1 (0,0 %) [n = 8]	0,1 (0,0 %) [n = 8]	n.s.
Terminale Halbwertszeit (h)	7,9 (22,9 %)	9,0 (19,9 %) [n = 9]	13,7 (206,2 %) [n = 8]	8,5 (25,4 %) [n = 8]	n.s.
$MRT_{0-24}$ (h)	$10,1 \pm 1,28$	$10,1 \pm 1,05$ [n = 9]	$10,8 \pm 1,21$ [n = 8]	$9,50 \pm 1,79$ [n = 8]	n.s.

Der Kapselversuch wies die höchste  $AUC_{0-24}$  auf. Bei allen Prüfsubstanzen war die Varianz der AUC sehr groß. Der Spinatversuch differenzierte sich signifikant von den anderen Versuchen in der  $AUC_{0-24}$  ( $p_K < 0,0001$ ;  $p_T = 0,012$ ;  $p_I = 0,016$ ) (Tab. 31). Die terminale Dispositionsrate und die  $MRT_{0-24}$  waren bei allen Prüfsubstanzen gleich. Ebenfalls lagen keine Unterschiede für die terminale Halbwertszeit vor.

## 6. Ergebnisse

Die relative Bioverfügbarkeit verhielt sich folgendermaßen:

**Tabelle 32: Relative Bioverfügbarkeit von Vitamin K (i.m. Injektion wurde 100 % gesetzt)**

Parameter	Spinat	Kapsel	Tropfen	i.m. Injektion
AUC <sub>0-24</sub>	62,2 %	116,3 %	107,2 %	100 %
C <sub>max</sub>	87,0 %	170,8 %	119,0 %	100 %

Die beiden oral applizierbaren Präparate von medphano (Kapsel, Tropfen) wiesen die beste relative Bioverfügbarkeit auf. Gleichermäßen verhielt es sich für C<sub>max</sub>. Der Rahmspinat stand an letzter Position.

## 7. Diskussion

### 7.1. Diskussion I

#### 7.1.1. Kontrollpersonen

Beim Schwankungsbereich der Vitamin K-Serumkonzentration lag das Minimum an der Nachweisgrenze. Dafür könnte die Gruppe von Probanden unter 30 Jahren ausschlaggebend sein, welche mit 42 Personen die größte Altersgruppe darstellte. Es wurde in der Literatur häufig von niedrigen Vitamin K-Serumspiegeln bei jüngeren Personen berichtet [66, 159]. Der Maximalwert des Schwankungsbereiches von 1,45 ng/ml wurde von Shearer bei nicht-fastenden Individuen beobachtet [75].

Die signifikant höheren Vitamin K-Serumspiegel bei älteren Personen standen in Beziehung zur positiven Korrelation von Vitamin K mit dem Alter. Diese Korrelation existierte bei Männern und Frauen und stellte damit keine geschlechtsspezifische Besonderheit dar. Eine Ursache der Korrelation fand sich in der Abhängigkeit des Vitamin K von Serumlipiden, aufgrund seiner Fettlöslichkeit [160]. In der vorliegenden Untersuchung wurde dies durch Korrelationen von Serumlipiden mit dem Alter sowie dem Vitamin K-Serumspiegel verdeutlicht. Sadowski et al. [76] zeigte ebenfalls höhere Vitamin K- und TG-Serumspiegel bei älteren Personen, die bei Bildung des Vitamin K/TG-Verhältnisses in höhere Serumspiegel bei jüngeren gegenüber älteren Personen resultierten. Auch in der vorliegenden Arbeit wurde das Verhältnis von Vitamin K/TG ausgewertet, was die Resultate jedoch nicht veränderte. Bei McKeown et al. [161] konnte ebenfalls keine Umkehr der Ergebnisse durch das Vitamin K/TG-Verhältnis erreicht werden.

Trotz der positiven Korrelation der Vitamin K-Serumkonzentration mit dem Alter bei Männern und Frauen, wiesen Frauen einen speziellen Verlauf ab der 6. Altersdekade, d.h. ab dem 50. Lebensjahr auf. Dies verdeutlicht den Einfluss der Menopause, der ebenfalls von Sokoll & Sadowski [78] beschrieben wurde. Ursachen für die höheren Vitamin K-Serumspiegel der Frauen in diesem Lebensabschnitt sind unbekannt und sollten näher untersucht werden.

Bei den Osteokalzinformen wurden in der 3. und 8. Altersdekade für OC<sub>ges</sub>, OC und ucOC höhere Serumspiegel als in den übrigen Altersdekaden nachgewiesen. In der 3. Altersdekade deutet der höhere Serumspiegel auf das noch nicht beendete Knochenwachstum hin. Der anschließende konstante Verlauf von der 4. bis 7. Altersdekade kann den Knochenstoffwechsel des reifen Skeletts, bei dem Anbau und

## 7. Diskussion

Abbau ausgeglichenen sind, verdeutlichen. Im höheren Alter wird dieses Gleichgewicht oft zu Ungunsten der Knochenformation verschoben. Den körpereigenen Versuch das zu kompensieren, könnten die ansteigenden OC- und OC<sub>ges</sub>-Serumspiegel ab der 7. Dekade andeuten.

Bei den Frauen stiegen von der 5. zur 6. Altersdekade die Osteoklazinformen, weshalb sie ab in diesem Lebensabschnitt höhere Serumspiegel als Männer zeigten. Damit wurde der Einfluss der Menopause neben dem Vitamin K-Serumspiegel auch beim Osteokalzinserumspiegel deutlich.

Die positive Korrelation des OC-Serumspiegels mit dem Alter bei den Frauen, wurde bereits von Knapen et al. [74] beschrieben. Bei postmenopausalen Frauen kommt oft die HTO-Form der OP vor, welche durch eine hohe Knochenformationsrate, aber auch durch gesteigerte Osteoklastenaktivität gekennzeichnet ist und damit für hohe OC-Spiegel im Alter verantwortlich sein kann. Demgegenüber erscheint die negative Korrelation von OC mit dem Alter bei Männern logisch, da im Alter die Knochenformation zurückgeht und OC als Knochenformationsmarker im Serum abnimmt.

In den verschiedenen Altersdekaden zeigten Frauen immer höhere Serumspiegel für ucOC% als Männer. Dies kann für ein höheres Risiko der Frauen für osteopenische Knochenerkrankungen bzw. -frakturen sprechen.

Beim Vergleich zwischen jüngeren und älteren NP wurden bei Männern keine Unterschiede für die Serumkonzentrationen von Vitamin K und den Osteokalzinformen gefunden, aber bei Frauen. Ebenfalls existierten für die Serumspiegel von Vitamin K und den Osteokalzinformen zwischen jüngeren Frauen und jüngeren Männern Unterschiede, aber nicht zwischen älteren Frauen und älteren Männern. Demnach müssen bei Frauen Prozesse ablaufen, die die Unterschiede, die im jüngeren Alter zu den Männern bestehen, im höheren Alter ausgleichen. Als Erklärung kommt ebenfalls die Menopause in Frage. Diese geschlechts- und altersspezifischen Unterschiede verdeutlichen die Notwendigkeit separater Serumnormwerte für Frauen und Männer. Dabei ist zusätzlich die Unterscheidung zwischen jüngeren und älteren Individuen sowie zwischen prä- und postmenopausalen Frauen notwendig.

### 7.1.2. Osteoporosepatienten

Die OP-Patienten zeigten keinen Vitamin K-Mangel, da sie höhere Vitamin K-Serumspiegel als die NP aufwiesen. Die höheren TG-Serumspiegel der OP-Patienten zusammen mit der positiven Korrelation des Vitamin K-Serumspiegels mit den TG können dafür als Ursache in Frage kommen [18].

Trotz der höheren Vitamin K-Serumspiegel der OP-Patienten, wiesen die NP höhere Serumwerte für OC, OC<sub>ges</sub> und ucOC auf. Die geringere OC-Serumkonzentration der OP-Patienten kann ein Hinweis auf verminderte Karboxylierung und damit auf reduzierte Knochenformation sein. Da alle Osteokalzinformen bei den OP-Patienten im Vergleich zu den NP erniedrigt waren, schien die Osteokalzinsynthese vermindert zu sein.

Der Vergleich zwischen OP-Patienten und NP nach Geschlecht, menopausalem Status und Diagnose (OP-Subgruppen) zeigte kaum Unterschiede für den Vitamin K-Serumspiegel. Eine Ausnahme stellte lediglich der signifikante Unterschied des Vitamin K-Serumspiegels zwischen den NP und der LTO-Gruppe dar, welche damit eine Sonderstellung gegenüber den anderen Subgruppen einnahm.

In der vorliegenden Studie waren die Werte von ucOC% bei den OP-Patienten mit 40 – 60 % ungewöhnlich hoch, was auf fehlerhafte Analytik bzw. Messung hindeuten kann.

Der geschlechtsspezifische Unterschied im ucOC% (bei den OP-Patienten wiesen Männer höhere Werte auf, bei den NP die Frauen) wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben. Die klinische Relevanz dieses Phänomens konnte im Rahmen dieser Studie nicht geklärt werden. Fraglich war, warum die negative Korrelation von ucOC% mit dem Vitamin K-Serumspiegel nur bei männlichen OP-Patienten auftrat. Außerdem blieb ungeklärt, warum die männlichen OP-Patienten bei ähnlichen Vitamin K-Serumspiegeln und signifikant höheren ucOC%-Werten, im Vergleich zu den OP-Frauen, eine signifikant höhere BMD<sub>N</sub> und BMD<sub>T</sub> aufwiesen.

Die OP-Patienten zeigten auch einen signifikant höheren Vitamin D-Serumspiegel als die NP. Das steht zweifellos im Zusammenhang mit der Therapie der OP und der damit verbundenen Einnahme von Vitamin D-Supplementen. Ebenso war ein Vergleich der Vitamin D-Serumspiegel der NP mit denen der OP-Patienten inadequat, da während der langen Rekrutierungszeiträume nicht auf den saisonalen Einfluss und damit nicht auf die Abhängigkeit des Vitamin D-Serumspiegels von der Sonneneinstrahlung geachtet werden konnte [162]. Außerdem wurde nur bei einigen NP die Vitamin D-Serumspiegel gemessen.

Für den Zusammenhang von Vitamin K mit histomorphometrischen Parametern bei OP-Patienten konnten nur wenige Korrelationen in den OP-Subgruppen festgestellt werden: eine positive Korrelation von Vitamin K mit OS/BS bei den ZEK-Patienten und zwei Korrelationen bei postmenopausalen OP-Frauen (Vitamin K mit MS/BS und mit BFR). Dies sind zumindest Hinweise auf eine Funktion von Vitamin K beim Knochenremodelling der postmenopausalen und ZEK-OP. Die klinische Relevanz sowie die Übertragbarkeit auf männliche Patienten oder andere OP-Diagnosen sind klärungsbedürftig.

Für die Osteokalzinformen zeigten sich in der OP-Gesamtpopulation mehrere Zusammenhänge zu histomorphometrischen Parametern. Dabei korrelierte OC positiv mit Knochenformationsmarkern wie z.B.: Ob.S/BS, BFR, MS/BS, was die These, dass OC ein Knochenbildungsmarker ist, unterstrich.

Ungeklärt blieb die positive Korrelation von ucOC zu Oc.S/BS. UcOC stellt bis zum heutigen Stand der Forschung einen Marker für den Vitamin K-Gehalt des Knochens dar. Ob bei Knochenerkrankungen mit relativ erhöhtem Knochenabbau bzw. relativ vermindertem Knochenanbau, wie der OP, eine erhöhte ucOC-Serumkonzentration fördernd auf den Knochenabbau bzw. stimulierend auf die Osteoklastenaktivität wirkt, bleibt weiterführenden Untersuchungen überlassen.

### 7.1.3. Patienten mit Renaler Osteopathie

Beim Vergleich der ROP-Patienten mit den NP ergaben sich für Vitamin K,  $OC_{ges}$ , OC und ucOC signifikant höhere Serumspiegel bei den Patienten. Höhere Vitamin K-Serumkonzentrationen bei Dialysepatienten wurden auch von Vychytil & Druml [160] und Robert et al. [163] beschrieben. Der Schwankungsbereich der Vitamin K-Serumkonzentration der vorliegenden Untersuchung war niedriger als der von Robert et al. [163] (Messung mittels UV-Detektion) und höher als der von Saupe et al. [79] (Messung mittels elektrochemischer Detektion).

Robert et al. [163] fanden ebenfalls höhere OC-Serumkonzentrationen bei Dialysepatienten gegenüber NP. Diese können durch gesteigerte glomeruläre Retention der OC-Fragmente verursacht worden sein und damit auf den erhöhten Knochenanbau beim HPT hindeuten.

Die bei den NP positive Korrelation zwischen Vitamin K und dem Alter, war bei den ROP-Patienten negativ und stand damit auch im Widerspruch zu den Ergebnissen von Malyszko et al. [120].



Für die signifikant höheren Vitamin K-Serumspiegel der TNI-Patienten gegenüber den CNI-Patienten könnte die gesteigerte Retention bzw. fortgeschrittenere Nierenfunktionsstörung als Ursache in Frage kommen.

Die positive Korrelation zwischen Vitamin K und Vitamin D (25-OH-D) kann einen Hinweis für einen Synergismus der beiden Vitamine im Knochenstoffwechsel bzw. bei der Knochenformation darstellen. Diese Annahme ist jedoch rein spekulativ, da fettlösliche Vitamine z.B. bei der Aufnahme fettreicher Nahrung gemeinsam im Serum ansteigen und dies nicht mit einem synergistischen Wirken im Knochenstoffwechsel verbunden sein muss. Um diese These zu untermauern, wären Korrelationen beider Vitamine zu Knochenformationsmarkern notwendig.

Vitamin K wies negative Korrelationen zu den Knochenabbauparametern Oc.S/BS und ES/BS auf. Dies spricht ansatzweise für einen Zusammenhang des Vitamin K-Serumspiegels zu histomorphometrischen Parametern bei ROP-Patienten.

Das ucOC% wies negative Korrelationen zu den Knochenanbauparametern MAR und BFR bei den TNI-Patienten auf. Damit wurde ein Hinweis für einen verminderten Knochenanbau bei erhöhtem ucOC%-Anteil geliefert.

Die positive Korrelation zwischen der Vitamin K- und der Kalziumserumkonzentration bei den ROP-Patienten stand im Zusammenhang mit den Beobachtungen von Knapen et al. [69], welche eine Steigerung der Kalziumretention bei gesunden postmenopausalen Frauen durch Vitamin K<sub>1</sub>-Supplementation nachwiesen. Als Ursache können kalziumabhängige Prozesse in den Nierentubuli, die sich durch Karboxylierung aktivieren lassen, in Frage kommen.

In der vorliegenden Arbeit wurde außerdem der Einfluss von Vitamin K auf einen HPT durch PTH geprüft. Dabei wurden keine Zusammenhänge festgestellt. Somit konnte das Ergebnis von Kohlmeier et al. [122] nicht bestätigt werden. Es wurde festgehalten, dass Vitamin K keinen Einfluss auf die Entwicklung eines HPT bei Patienten mit Nierenerkrankungen zeigte, entsprechend Reichel [121].

### **7.1.4. Patienten mit Rheumatoider Arthritis**

Die RA-Patienten und NP wiesen einen ähnlichen Vitamin K-Serumspiegel auf. Im Gegensatz dazu, wurden in der Literatur bei Patienten mit Osteoarthritis signifikant niedrigere Vitamin K-Serumspiegel gegenüber NP nachgewiesen [126].

Für alle Osteokalzinformen (OC<sub>ges</sub>, OC, ucOC, ucOC%) wiesen die NP unabhängig von Geschlecht und Alter die höheren Serumwerte auf. Demnach schien bei den NP

die Karboxylierung und die Osteokalzinsynthese höher zu sein als bei den RA-Patienten.

Bei den RA-Patienten unterschieden sich die Vitamin K-Serumspiegel signifikant zwischen Männern und Frauen. Da dieser geschlechtsspezifische Unterschied weder bei den NP, noch bei den anderen Patientenpopulationen (OP, ROP, KAP) nachgewiesen wurde, ist er in seiner Relevanz schwierig einschätzbar.

Die negative Korrelation zwischen dem Vitamin K-Serumspiegel und PYD deutet einen Einfluss von Vitamin K im Kollagenmetabolismus an. Die beiden Knochenresorptionsmarker PYD und DPD wiesen positive Korrelationen zum ucOC auf. Eventuell ist zu diskutieren, ob ucOC durch diese Korrelationen einen Marker für die Knochenresorption darstellt bzw. ob die Knochenresorption durch einen hohen ucOC-Serumspiegel zunimmt.

### **7.1.5. Patienten mit Kardiologischen Erkrankungen**

Unabhängig von Geschlecht und Medikation zeigten die KAP keinen Vitamin K-Mangel, da sie höhere Vitamin K-Serumspiegel als die NP aufwiesen.

Zwischen den KAP-Gruppen ergaben sich Unterschiede im Vitamin K-Serumspiegel. Die FT-Gruppe zeigte signifikant höhere Vitamin K-, ucOC%- und TG- aber niedrigere OC-Serumwerte als die ASS- und SP-Gruppe. Damit wurde deutlich, dass das vorliegende Vitamin K bei der FT-Gruppe nicht zur Karboxylierung des Osteokalzins genutzt werden konnte, da der Anteil von ucOC% hoch und der von OC gering war, im Vergleich zur ASS- und SP-Gruppe.

Die ASS- und SP-Gruppe unterschieden sich nicht. Auch hier waren die OC-Serumspiegel niedriger als bei den NP. Damit schienen auch diese Medikamente die Karboxylierung (in einem geringeren Ausmaß) zu behindern, wenn man krankheitsspezifische Faktoren ausschließt.

Die SP-Gruppe wies den niedrigsten TG- und Vitamin K-Serumspiegel auf. Da der Transport von Vitamin K von Serumlipiden, insbesondere TG, abhängig ist [29], eröffnete sich die Frage, ob der niedrigere TG-Spiegel der SP-Gruppe durch die Medikation hervorgerufen wurde und deshalb den niedrigen Vitamin K-Serumspiegel verursachte.

Die inversen Korrelationen von Vitamin K zu OC (negativ) und ucOC% (positiv) bei den KAP gegenüber den NP, verdeutlichen den Einfluss aller drei Präparattypen bzw. Wirkstoffe auf den Vitamin K-Stoffwechsel.

## 7. Diskussion

Im Vergleich zu den NP zeigten die KAP unabhängig vom Präparattyp signifikant höhere Vitamin K-Serumspiegel und niedrigere OC-, OC<sub>ges</sub>- und ucOC-Serumspiegel. Die FT-Gruppe wies als einzige höhere ucOC%-Werte als die NP auf. Damit wurde gezeigt, wie enorm Vitamin K-Antagonisten in den Vitamin K-Zyklus eingreifen, die Karboxylierung der Vitamin K-abhängigen Proteine hemmen und den Anteil des ucOC% steigern. Die Medikation mit Vitamin K-Antagonisten führt damit nicht direkt zu einem Vitamin K-Mangelzustand, sondern veranlasst, dass das vorliegende Vitamin K nicht für die Karboxylierung Vitamin K-abhängiger Proteine genutzt werden kann.

### 7.2. Diskussion II

#### Ein-Probant-Versuch

Dieser Versuch verdeutlichte, dass durch die tägliche Einnahme einer Phyllochinon-Kapsel mit 0,2 mg Vitamin K, innerhalb einer Woche der Vitamin K- (um 64,6 %) und der Osteokalzinserumspiegel (um 42,3 %) gesteigert bzw. der ucOC-Serumspiegel (88,1 %) gesenkt werden konnte.

Die Einnahme von Kapseln länger als eine Woche zeigte, dass die Serumkonzentration von ucOC nicht weiter gesenkt werden konnte. Positiv ist zu bewerten, dass das nach einer Woche erreichte Niveau beider Osteokalzinformen, durch die weitere Kapseleinnahme konstant gehalten wurde. Beim OC stieg die Serumkonzentration ab dem 41. Tag weiter an.

Nach Beenden der Kapseleinnahme sanken die Vitamin K- und OC-Serumspiegel bzw. stieg der ucOC-Serumspiegel. Eine Woche später lag OC noch über und ucOC unter dem Ausgangsniveau.

Während des Versuches reagierten beide Osteokalzinformen zeitlich verzögert auf die Vitamin K-Einnahme. Dabei schien ucOC schneller als OC zu reagieren, da dessen Minimum bereits am 6. Tag und das Maximum von OC erst am 62. Tag erreicht wurde.

Mit diesem Versuch eröffnete sich die Möglichkeit einem Vitamin K-Defizit durch Einnahme dieser Kapseln, die als Nahrungsergänzungsmittel angeboten werden, vorzubeugen. Um eindeutige Auswirkungen auf den Knochenstatus festzustellen, müsste dieser Versuch über einen längeren Zeitraum mit BMD-Messungen durchgeführt werden. Erst dann können Rückschlüsse auf die Prävention von Knochenerkrankungen, wie z. B. Osteoporose, gezogen werden.

Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Vitamin K des Lebensmittels Spinat, oral applizierbarer Pharmaka (Kapsel, Tropfen) und i.m. Injektion

Der Versuch zum Vitamin K-Tagesprofil hätte mit allen 10 Probanden durchgeführt werden müssen. Ebenfalls war der vorzeitige Versuchsabbruch zu kritisieren.

Bei der Anfangsuntersuchung fehlten die Daten eines Probanden. Dies konnte eventuell für Vitamin K vernachlässigt werden, da die Probanden hier ähnliche Basiswerte aufwiesen und geringe interindividuelle Unterschiede auftraten. Dies war nicht bei den Osteokalzinformen der Fall, weshalb die Messungen essentiell gewesen wären.

Für den Serumlipidspiegel wurden vergleichbare Ausgangswerte der Probanden festgestellt. Dies verkörperte, zusammen mit den vergleichbaren Vitamin K-Basiswerten, eine essentielle Grundvoraussetzung für den Versuch. Die Serumlipide blieben während des Versuchszeitraumes konstant.

Durch die Vitamin K-arme Ernährung konnte der Vitamin K-Serumspiegel bei allen Probanden gesenkt werden, die Serumkonzentrationen der Osteokalzinformen wurden nicht beeinflusst.

Die Vitamin K-Serumkonzentration nahm von der A über S0, K0, T0, I0 bis zur E zu, was auf einen Reihenfolge- bzw. Periodeneffekt schließen ließ und damit auf eine Akkumulation von Vitamin K hindeutete. Die hohe Vitamin K-Serumkonzentration zur Enduntersuchung kann auch im Zusammenhang mit dem Beenden der Vitamin K-armen Ernährung stehen.

Bei allen vier Versuchen kam es innerhalb der ersten 5 h zum Konzentrationsanstieg von Vitamin K, mit etwa zeitgleichen Konzentrationsmaxima zwischen der 5. und 6. Stunde. Danach folgte der Konzentrationsabfall, bei welchem es sich um einen höher-exponentiellen Verlauf, d.h. einen mehrphasigen Konzentrationsabfall handelte. Bei Nährstoffen ist dies häufig der Fall, da mehrere Vorgänge nebeneinander ablaufen und viele Enzyme beim Metabolismus einwirken. Der 24-h-Wert der Vitamin K-Serumkonzentration lag bei allen Versuchen signifikant über dem Nüchternwert. Bei Gijsbers et al. [140] wurden nach 24 h wieder die Nüchternwerte erreicht, was im Einklang mit der geringen Halbwertszeit von 2 h für Vitamin K in der Zirkulation stand.

Für OC war bei allen Versuchen kein signifikanter Konzentrationsanstieg feststellbar. Beim ucOC konnte bei den oral applizierbaren, pharmazeutischen Präparaten eine signifikante Reduktion um maximal 67,5 % bei der Kapseleinnahme und 75,6 % bei

der Tropfeneinnahme festgestellt werden. Bei der Kapseleinnahme lag zusätzlich der 24-h-Wert noch signifikant unter dem Ausgangswert.

Bei der relativen Bioverfügbarkeit nahm der Rahmspinat seinen Platz mit 62,2 % an letzter Position ein. Gijsbers et al. [140] belegte, dass pflanzliche Nahrungsmittel geringer bioverfügbar sind als pharmazeutische Präparate, da bei ihnen ein zeitkonsumierender, enzym- und gallensäureabhängiger Verdauungsprozess abläuft, bei dem Phyllochinon von zellulären Membranen extrahiert werden muss. Andere Wissenschaftler bestätigten die geringere Bioverfügbarkeit von pflanzlichen Lebensmitteln gegenüber pharmazeutischen Präparaten [66, 139]. In den Studien von Vermeer et al. [139] und Gijsbers et al. [140] entsprach die Bioverfügbarkeit von Spinat 4 % der eines pharmakologischen Präparates. Dabei handelte es sich um gekochten Spinat, der nicht mit Sahne, Butter o. ä. fettliefernden Lebensmitteln versetzt wurde. Aus diesem Grund kann die Bioverfügbarkeit des Rahmspinates der vorliegenden Untersuchung, durch Anwesenheit bzw. Zugabe von Fett gesteigert worden sein. Oder es ist anzunehmen, dass mit der verzehrten Spinatportion von 526 g mehr Vitamin K als 1 mg aufgenommen wurde.

Die oral applizierbaren, pharmazeutischen Präparate wiesen die beste relative Bioverfügbarkeit auf. Bei den Tropfen war eine hohe und schnelle Resorbierbarkeit und damit gute Bioverfügbarkeit zu erwarten. Jedoch lagen die Kapseln an erster Position. Dies kann auf die enthaltene Menge Öl in den Präparaten zurückführbar sein. Mit der Aufnahme von 5 Kapseln wurde gleichzeitig 1 g Olivenöl verzehrt. Demnach war bei den Kapseln die Resorption von Vitamin K durch die Anwesenheit von Fetten/Ölen erhöht.

Bei der i.m. Injektion schien Vitamin K sehr langsam aus dem Muskelgewebe ins systemische Blut zu diffundieren. Bei keinem Probanden lag eine dicke subkutane Fettschicht vor, so dass die Möglichkeit einer Stagnation der injizierten Vitamin K-Menge in dieser, ausgeschlossen wurde. Andere Ursachen waren schwierig auszumachen.

Die gleiche Dispositionsrate der verschiedenen Prüfpräparate war ein Beweis für die identische Elimination, Verteilung und Metabolisierung. Weiterhin verdeutlichte die gleiche MRT, dass das Vitamin K, unabhängig vom Prüfpräparat, gleich lange verweilte, bevor es verteilt, ausgeschieden und metabolisiert wurde.

## 8. Schlussfolgerung

### 8.1. Schlussfolgerung I

Bei den vorliegenden Untersuchungen der NP und Patienten war feststellbar, dass die einzelnen Populationen in Probandenanzahl, Geschlechterverhältnis, Charakteristika sowie Differenzierungen (Diagnosen), bis hin zu den gemessenen Parametern ausbaufähig sind.

Für die NP bedeutete das, dass neben einem ausgeglicheneren Geschlechterverhältnis, insbesondere die BMD-Messungen essentiell für einen Vergleich mit knochenkranken Patienten gewesen wären.

Die OP-Population benötigt größere sowie in Anzahl und Geschlechterverhältnis vergleichbare OP-Subgruppen. Dagegen wäre bei der ROP-Population insgesamt eine größere Population notwendig, die die gleiche Anzahl an CNI- und TNI-Patienten aufweist. Bei den RA-Patienten müsste ein ausgeglicheneres Geschlechterverhältnis angestrebt werden. Mit einer größeren Population wären dabei auch Differenzierungen in verschiedene RA-Formen bzw. –Therapiegruppen möglich. Die KAP-Patienten würden in Anzahl und Geschlechterverhältnis ausgeglichene Medikationsgruppen benötigen. Da insbesondere der Einfluss von Vitamin K-Antagonisten untersucht wurde, müsste diese Gruppe in ihrer Probandenanzahl mit den anderen Gruppen übereinstimmen

Beim Vergleich der Patienten mit den NP lag meist ein signifikanter Unterschied im Alter vor (außer: ROP-Patienten). Demzufolge müsste eine vergleichbare NP-Population rekrutiert werden, um Unterschiede in anderen Parametern zu manifestieren.

#### Kontrollpersonen

Zur Festlegung von Serumnormwerten für Vitamin K und für die Osteokalzinformen, wurde für Männer unabhängig vom Alter ein Serumnormwert festgehalten (Tab. 33). Dagegen wiesen Frauen bei der Messung der verschiedenen Serumparmeter, durch die Menopause verursachte Veränderungen im Alter auf. Aus diesem Grund musste in Serumnormwerte für jüngere und ältere bzw. prä- und postmenopausale Frauen unterschieden werden (Tab. 34).

Es wurden absolut gemessene Minima bzw. Maxima der NP-Population als obere bzw. untere Grenzwerte angegeben. Da keine Vitamin K-Hypervitaminosen bekannt

## 8. Schlussfolgerung

sind, wurde ein Minimalwert angegeben, der nicht unterschritten werden sollte. Für ucOC und ucOC% wurden Maximalwerte angegeben, die nicht überschritten und für OC und OC<sub>ges</sub> Minimalwerte, die nicht unterschritten werden sollten.

Daneben wurde als Normal- bzw. Referenzbereich 95 % CI angegeben.

Diese Untersuchung stellt einen ersten Einblick in Serumreferenzwerte gesunder Personen in Deutschland dar und veranschaulicht deren Normbereich, welcher immer im Zusammenhang mit weiteren Parametern betrachtet werden sollte.

**Tabelle 33: Referenzbereiche von Vitamin K, OC und ucOC für gesunde Männer**

ng/ml	Absolutes		Referenzbereich (95 % CI)
	Minimum	Maximum	
Vitamin K	0,01	-	0,05 – 1,25
OC <sub>ges</sub>	3,20	-	3,51 – 17,1
OC	0,30	-	1,21 – 13,6
ucOC	-	9,27	0,81 – 8,12
ucOC %	-	91,2	14,0 – 83,3

**Tabelle 34: Referenzbereiche von Vitamin K, OC und ucOC für gesunde Frauen**

ng/ml	Jüngere Frauen (≤ 48 Jahre)			Ältere Frauen (> 48 Jahre)		
	Absolutes Min.	Max.	Referenzbereich (95 % CI)	Absolutes Min.	Max.	Referenzbereich (95 % CI)
Vitamin K	0,03	-	0,06 – 1,00	0,05	-	0,14 – 1,11
OC <sub>ges</sub>	1,70	-	2,42 – 13,7	0,90	-	1,90 – 23,0
OC	0,26	-	0,65 – 7,95	0,15	-	0,48 – 15,7
ucOC	-	6,72	0,89 – 6,48	-	9,45	0,47 – 9,05
ucOC %	-	94,1	16,7 – 89,6	-	18,8	18,8 – 92,2

## Osteoporosepatienten

In der vorliegenden Untersuchung des Vitamin K-Serumspiegels von OP-Patienten lag kein Vitamin K-Defizit vor, da die NP niedrigere Serumspiegel aufwiesen. Außerdem ermöglichte der Vitamin K-Serumspiegel keine Differenzierung der OP-Subgruppen. Beim Hinzuziehen der Osteokalzinparameter war eine Abgrenzung der LTO-Gruppe durch ihre niedrigen Serumspiegel erkennbar. Weiterhin deuteten die niedrigeren Serumspiegel aller Osteokalzinformen der OP-Patienten, gegenüber den NP, auf eine verminderte Osteokalzinsynthese hin. Da höhere Vitamin K-Serumspiegel bei den OP-Patienten vorlagen, besteht nicht die Möglichkeit einer verminderten Karboxylierung, basierend auf einem Vitamin K-Mangel.

Zusammenhänge von Vitamin K und Osteokalzinformen zu histomorphometrischen Parametern wurden durch wenige Korrelationen angedeutet. Sie bleiben jedoch in ihrer klinischen Relevanz klärungsbedürftig.

## 8. Schlussfolgerung

Auch zukünftig sind auf diesem Gebiet Forschungen an definierten Gruppen/Diagnosen notwendig z.B: postmenopausale OP mit zwei OP-Subgruppen, wobei LTO und HTO aufgrund ihrer Gegensätzlichkeit ideale Ansatzpunkte liefern. Ebenfalls wäre bei der Möglichkeit der Durchführung einer Beckenkammbiopsie, eine prospektive Studie mit Vitamin K-Supplementation und deren Auswirkungen auf histomorphometrische Parameter im Verlauf der OP, eine interessante Fragestellung.

### Patienten mit Renaler Osteopathie

Bei den untersuchten ROP-Patienten lag kein Vitamin K-Defizit vor, da die NP niedrigere Serumwerte aufwiesen. Druml et al. [164] berichtete von gleichen Vitamin K-Serumspiegeln bei NP und Patienten mit Nierenerkrankungen.

Bei den ROP-Patienten schien eine erhöhte Retention von Vitamin K, OC und ucOC durch die Nierenfunktionsstörung aufzutreten. Diese Annahme wurde manifestiert, weil TNI-Patienten signifikant höhere Vitamin K-Serumspiegel als CNI-Patienten zeigten. Demnach schien eine Nierenerkrankung einen großen Einfluss auf den Vitamin K-Stoffwechsel auszuüben.

Im Gegensatz zu Malyszko et al. [120], welcher keinen Zusammenhang von Vitamin K zu Knochenanbau- bzw. -resorptionsparametern fand, lagen hier negative Korrelationen zu Knochenresorptionsmarkern vor. Dies und die ansatzweisen Zusammenhänge des Vitamin K-Serumspiegels mit histomorphometrischen Parametern sprechen für eine mögliche klinische Relevanz.

Ebenfalls wurde der Zusammenhang von Vitamin K und dem Kalziumspiegel untersucht, was bisher nur an gesunden prä- und postmenopausalen Frauen erfolgte [69, 74]. In der vorliegenden Untersuchung deutete eine Korrelation auf einen Zusammenhang von beiden Parametern hin.

Übereinstimmend mit den Studien von Reichel [121] und Malyszko et al. [120] wurde kein Nachweis für einen Zusammenhang vom Vitamin K- mit dem PTH-Serumspiegel gefunden. Deshalb galt auch für die vorliegende Untersuchung, dass Vitamin K keinen Einfluss auf die Entstehung eines HPT zeigte.



### Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Zwischen den RA-Patienten und NP traten keine Unterschiede im Vitamin K-Serumspiegel auf, demnach lag bei den RA-Patienten kein Vitamin K-Mangel vor.

Es konnte nicht von einer verminderten Karboxylierung des Osteokalzins ausgegangen werden, da zwar die OC-Serumspiegel gegenüber den NP erniedrigt waren, allerdings auch die ucOC-Serumspiegel. Beide Prozesse, die Karboxylierung und die Osteokalzinsynthese schienen auf einem niedrigeren Niveau abzulaufen als bei den NP. Dieser Tatbestand dürfte von klinischer Relevanz sein.

Korrelationen von ucOC zu den Knochenresorptionsmarkern PYD und DPD lassen vermuten, dass Knochenabbauprozesse durch einen geringen Vitamin K-Status begünstigt werden. Zur Klärung dieser Fragen sind durchaus Interventionsstudien mit Supplementation von Vitamin K notwendig. Dabei kann untersucht werden, ob der vermehrte Knochenverlust im Verlauf einer RA eventuell verzögert, vermindert oder sogar gehemmt werden kann.

### Patienten mit Kardiologischen Erkrankungen

Unabhängig von der Medikation bzw. Präparat wiesen die KAP keinen Vitamin K-Mangel auf, da sie höhere Spiegel als die NP zeigten.

Durch die hohen Vitamin K- und ucOC%, aber niedrigen OC-Serumspiegel in der FT-Gruppe wurde deutlich, dass keine (ausreichende) Karboxylierung der Vitamin K-abhängigen Proteine stattfand.

In der Literatur [57, 165] wurde beschrieben, dass hohe Vitamin K-Aufnahmen in der Lage sind, die Blockade des Vitamin K-Zyklus durch Vitamin K-Antagonisten aufzuheben. Deshalb muss bei KAP mit Antikoagulationstherapie, das Risiko ernsthafter Blutungen mit dem individuellen Risiko für Trombosen abgewogen werden [166, 167]. Eine regelmäßige Kontrolle des Vitamin K- sowie PIVKA-Serumspiegels dieser Patienten könnte sich auszahlen, um das Ausmaß der Unterkarboxylierung Vitamin K-abhängiger Proteine im akzeptablen Bereich zu halten.

Neue prospektive Studien sollten den Einfluss von Cumarinderivaten, neben dem Vitamin K-Status, auch auf den Knochenstatus und in diesem Zusammenhang auf die Unterkarboxylierung des Osteokalzins untersuchen, da dies weiterhin ein kontroverses Thema bleibt [101].

### 8.2. *Schlussfolgerung II*

Es wurde gezeigt, dass alle Prüfsubstanzen in ihrer Wirkung auf den Vitamin K-Serumspiegel ähnlich effektiv wirkten. Hinsichtlich der relativen Bioverfügbarkeit lagen die oral applizierbaren, pharmakologischen Präparate in Führung. Sie waren die einzigen Prüfsubstanzen, die signifikant den Serumspiegel des ucOC reduzierten. Damit stellen sie als Nahrungsergänzungsmittel eine mögliche Form zur Prophylaxe der Osteoporose, z.B. für Risikogruppen wie postmenopausalen Frauen, dar.

Das Vitamin K-reiche Lebensmittel Rahmspinat zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Serumspiegel der Osteokalzinformen. Durch die signifikanten Veränderungen des Vitamin K-Serumspiegels, liefert es aber einen positiven Beitrag zur Vitamin K-Versorgung.

Die i.m. Injektion, die ebenfalls keine signifikanten Veränderungen der Osteokalzinformen hervorrief, bewies durch die langsame Diffusion vom Muskelgewebe ins Blut und der damit auftretenden Plateauphase, eine kontinuierliche Wirkung auf den Vitamin K-Serumspiegel. Eventuell setzen spätere Änderungen (nach 24 h) der Serumspiegel der Osteokalzinformen ein, die jedoch im Rahmen dieser Untersuchung nicht geklärt werden konnten.

Bei gesunden Personen wäre ein langfristiger Effekt auf die Vitamin K-, aber insbesondere auf die Osteokalzinserumkonzentration durch Vitamin K-Aufnahme, am besten durch Langzeiteinnahme von Vitamin K zu erreichen, wie der Ein-Proband-Versuch zeigte. Im Bioverfügbarkeitsversuch wurde deutlich, dass bei einmaliger Einnahme von Vitamin K, eine Veränderung der Osteokalzinserumkonzentration nur schwer zu erreichen und falls, nur von kurzer Dauer ist.

## 9. Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation wurden vier Patientenpopulationen (OP, ROP/HPT, RA, KAP) hinsichtlich ihres Vitamin K-Serumspiegels untersucht und mit NP verglichen. Das Hauptziel bestand darin, Serumreferenzwerte der NP festzulegen und mit deren Hilfe einzuschätzen, ob eine Vitamin K-Mangelsituation bei den Patienten vorlag. Letzteres sollte im Zusammenhang der gemessenen Vitamin K-Serumspiegel der Probanden mit den vorliegenden OC- und ucOC-Serumspiegeln untersucht werden. Daneben standen erstmals die Betrachtungen des Vitamin K-, OC- und ucOC- Serumspiegels in Beziehung zu histomorphometrischen Parametern des Knochens, bei den Patientengruppen OP und ROP, zur Debatte.

Bei der Festlegung von Serumreferenzwerten wurden aufgrund signifikanter Unterschiede der Vitamin K-Serumspiegel zwischen jüngeren und älteren Frauen, zwei Referenzbereiche nach Alter differenziert angegeben. Bei den Männern wurde ein Referenzbereich festgelegt.

Für die Patientenpopulationen stellte sich heraus, dass bei keiner ein Vitamin K-Defizit bzw. ein niedrigerer Vitamin K-Serumspiegel als bei den NP vorlag (Abb. 50).

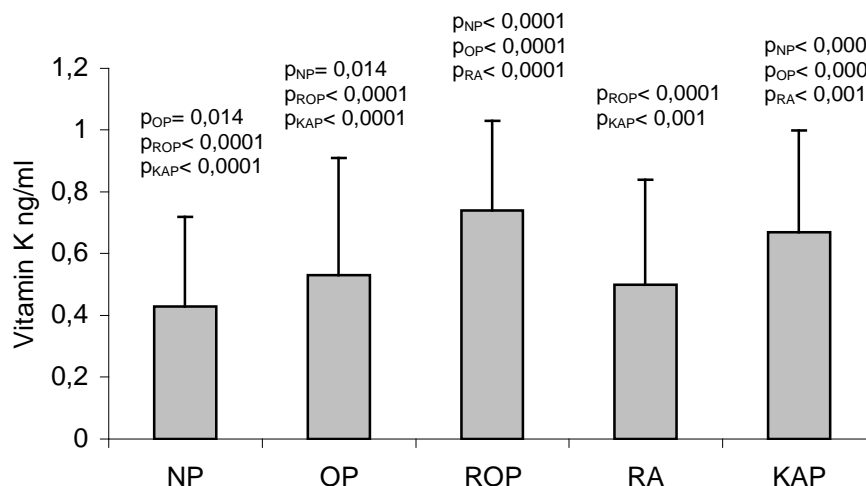
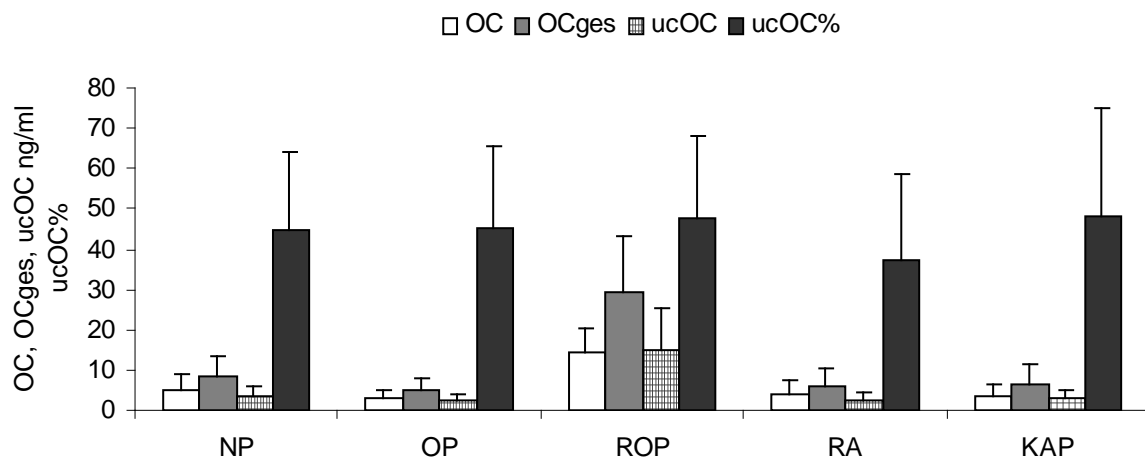


Abbildung 50: Vitamin K-Serumspiegel der gemessenen Populationen

Gründe für den höheren Vitamin K-Serumspiegel der Patienten können im höheren Alter der Patienten oder der vorliegenden Ernährungssituation zu finden sein.

Das Alter unterschied sich signifikant im Kruskal-Wallis-Test zwischen allen fünf Populationen ( $p < 0,0001$ ). Auch unter Verwendung des Mann-Whitney-Test blieben zwischen den NP und den Patientenpopulationen der OP, RA und KAP die Unterschiede signifikant.

Ältere Menschen wiesen einen höheren TG-Serumspiegel auf und offenbar damit verbunden, einen nicht selten höheren Vitamin K-Serumspiegel [66, 159], was umgekehrt eine Ursache für den relativ niedrigeren Vitamin K-Serumspiegel der NP sein könnte. Ebenfalls wurde eine positive Korrelation zwischen dem Vitamin K-Serumspiegel und dem Alter bei den NP gezeigt. Auf der anderen Seite wird der Vitamin K-Serumspiegel stark durch die Nahrungsaufnahme beeinflusst [63], wie der Bioverfügbarkeitsversuch dieser Studie verdeutlichte. Nach 24 h und nächtlicher Nüchternphase, lag morgens noch vom Vortag aufgenommenes Vitamin K vor. Deshalb musste angenommen werden, dass der tatsächliche Vitamin K-Serumspiegel bzw. Status, dieser Patienten oder NP, erst durch mehrere Messungen korrekt feststellbar gewesen wäre.



**Abbildung 51: Serumspiegel der Osteokalzinformen der gemessenen Populationen**

[OC: NP/OP ( $p=0,014$ ); NP/RA ( $p=0,002$ ); NP/KAP ( $p<0,0001$ ); NP/ROP ( $p<0,0001$ ) OCges: NP/OP ( $p<0,0001$ ); NP/RA ( $p<0,0001$ ); NP/KAP ( $p<0,0001$ ); NP/ROP ( $p<0,0001$ ) ucOC: NP/OP ( $p<0,0001$ ); NP/RA ( $p<0,0001$ ); NP/KAP ( $p<0,0001$ ); NP/ROP ( $p<0,0001$ ) ucOC%: NP/RA ( $p=0,007$ )]

Die Graphiken (Abb. 50 und 51) verdeutlichten die Sonderstellung der ROP-Patienten, die im Mittel neben dem höchsten Vitamin K-Serumspiegel auch den höchsten OC-, OC<sub>ges</sub>-, ucOC- und ucOC%-Serumspiegel aufwiesen. Aufgrund der vorliegenden Nierenerkrankung und der Tatsache, dass Osteokalzin renal ausgeschieden wird, ist von einer Akkumulation bzw. gesteigerten Retention dieser nichtkollagenen Knochenproteine auszugehen.

Wider Erwarten zeigten die beiden Populationen mit dem niedrigsten Vitamin K-Serumspiegel (NP, RA), den höchsten Spiegel an OC und den niedrigsten an ucOC%. Gleichmaßen wiesen die OP- und KAP-Patienten trotz hohem Vitamin K-Spiegel, einen niedrigeren OC- und einen höheren ucOC%-Spiegel auf. Die RA-Patienten zeigten den signifikant niedrigsten ucOC%-Anteil gegenüber allen anderen

Populationen. Die NP wiesen (mit Ausnahme der ROP) den signifikant höchsten OC- und OC<sub>ges</sub>-Spiegel gegenüber den Patientenpopulationen auf. Damit schien bei den NP die effektivste Karboxylierung vorzuliegen, bei der mit weniger Vitamin K im Serum mehr OC karboxyliert wurde. Offenbar fand trotz der höheren Vitamin K-Spiegel der unterschiedlichen Patienten keine ausreichende Karboxylierung statt. Es muß vermutet werden, dass Faktoren vorlagen, die die Karboxylierung hemmen, vermindern und negativ beeinflussen. Bei den KAP kam hierfür die Medikation mit Vitamin K-Antagonisten in Frage. Bei den OP- und RA-Patienten müssen andere Ursachen für die gestörte Karboxylierung vorliegen. Dabei schien eine verminderte Osteokalzinsynthese eine wesentliche Rolle zu spielen.

Die gefundenen Zusammenhänge von Vitamin K, OC und ucOC zu histomorphometrischen Parametern können zum aktuellen Forschungsstand nur erste Hinweise darstellen, die eingehender untersucht werden müssen und konkreter Beweise bedürfen. So zeigte Vitamin K einen Zusammenhang zur OS/BS bei ZEK-OP sowie zur MS/BS und zur BFR bei postmenopausalen OP-Frauen. Auch OC wies positive Korrelationen zur Ob.S/BS, MS/BS und BFR auf sowie ucOC zur Oc.S/BS. Bei der histomorphometrischen Untersuchung der ROP-Patienten fanden sich negative Zusammenhänge von Vitamin K zur Oc.S/BS und ES/BS. Außerdem korrelierte ucOC% negativ mit der BFR und der MAR bei TNI-Patienten und ucOC wies Zusammenhänge zur ES/BS und zur Oc.S/BS auf. Alle diese Beziehungen sind zum jetzigen Zeitpunkt in ihrer klinischen Relevanz noch nicht einschätzbar.

Ebenso, wie der Einfluss von Vitamin K auf histomorphometrische Parameter genauer erforscht werden muss, bedürfen auch die hier untersuchten Patientenpopulationen einer homogenen Auswahl, um die Ergebnisse abzusichern und bestätigen zu können.

Der zweite Schwerpunkt dieser Dissertation untersuchte die Bioverfügbarkeit von Vitamin K des Lebensmittels Spinat sowie oral applizierbarer Pharmaka und einer i.m. Injektion. In diesem Zusammenhang sollte der Einfluss der Vitamin K-Aufnahme auf die OC- und ucOC-Serumkonzentration geklärt werden.

Es ergab sich die beste relative Bioverfügbarkeit für oral applizierbare Pharmaka gegenüber einer i.m. Injektion. Für den Rahmspinat stellte sich die niedrigste relative Bioverfügbarkeit heraus.

## 9. Zusammenfassung

Weiterhin wurde bei diesem Versuch gezeigt, dass durch die einmalige Einnahme von 1 mg Vitamin K, der OC-Serumspiegel nicht bedeutsam beeinflussbar war, aber beim Kapsel- und Tropfenversuch ucOC signifikant reduziert wurde.

Auch dieser Versuch, der z.T. bekannte Daten bestätigt, kann neue Forschungsperspektiven eröffnen. So sollte z.B. die Langzeitaufnahme von unterschiedlichen Vitamin K-Präparaten bei NP und Patienten im Hinblick auf den OC- und ucOC-Serumspiegel sowie deren Auswirkungen auf histomorphometrische Parameter untersucht werden. Dieser Ansatzpunkt würde neue Erkenntnisse zu Zusammenhängen der/des Vitamin K-Aufnahme/-Serumspiegels und des OC-/ucOC-Serumspiegels bei Knochenformation/-abbau zulassen.

## 10. Literaturverzeichnis

1. Bässler K-H (1989) Vitamine. *Dr. Dietrich Steinkopff Verlag Darmstadt* 3. Aufl.
2. Shearer MJ (1992) Vitamin K Metabolism and Nutriture. *Blood Rev* 6, 92 – 104
3. Suttie JW (1992) Vitamin K and human nutrition. *J Am Diet Assoc* 92, 585 – 590
4. Davidson RT, Foley AL, Engelke JA, Suttie JW (1998) Conversion of dietary phyloquinone to tissue menaquinone-4 in rats is not dependent on gut bacteria. *J Nutr* 128, 220 – 223
5. Schek A (1998) Ernährungslehre kompakt. *Umschau Zeitschriftenverlag Breitenstein*
6. Suttie JW (1993) Synthesis of vitamin K-dependent proteins. *FASEB* 7, 445 – 452
7. Booth SL, Sokoll LJ, O'Brien ME, Tucker K, Dawson-Hughes B, Sadowski JA (1995) Assessment of dietary phyloquinone intake and vitamin K status in postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 49, 832 – 841
8. Schurgers LJ, Geleijnse JM, Grobbee DE, Pols HAP, Hofmann A, Wittemann JCM, Vermeer C (1999) Nutritional intake of vitamins K1 (phyloquinone) and K2 (menaquinone) in The Netherlands. *J Nutr Environ Med* 9, 115 - 122
9. Booth SL, Suttie JW (1998) Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 128, 785 – 788
10. Booth SL, Webb DR, Peters JC (1999) Assessment of phyloquinone and dihydrophyloquinone dietary intakes among a nationally representative sample of US consumers using 14-day food diaries. *J Am Diet Assoc* 99, 1072 - 1076
11. Badr M, Yoshihara H, Kauffman F, Thurman R (1987) Menadione causes selective toxicity to periportal regions of the liver lobule. *Toxicol Lett* 35, 241 - 246
12. Chiou TJ, Chou YT, Tzeng WF (1998) Menadione-induced cell degeneration is related to lipid peroxidation in human cancer cells. *Proc Natl Sci Counc Repub China B* 22, 13 – 21
13. Savage D, Lindenbaum J (1983) Clinical and experimental human vitamin K deficiency. In: Lindenbaum J, ed. *Nutrition in Hematology*. New York: Churchill Livingstone, 271 - 320
14. Udall JA (1965) Human sources and absorption of vitamin K in relation to anticoagulation stability. *J Am Med Assoc* 194, 107 - 109
15. Frick PG, Riedler G, Brogli H (1967) Dose response and minimal daily requirement for vitamin K in man. *J Appl Physiol* 23, 387 – 389
16. Shearer MJ, McBurney A, Barkhan P (1974) Studies on the absorption and metabolism of phyloquinone (vitamin K1) in man. *Vitam Horm* 32, 513 - 542
17. Kohlmeier M, Salomon A, Saupe J, Shearer MJ (1996) Transport of vitamin K to bone in humans. *J Nutr* 126, 1192S – 1196S
18. Lamon-Fava S, Sadowski JA, Davidson KW, O'Brien ME, McNamara JR, Schaefer EJ (1998) Plasma lipoproteins as carriers of phyloquinone (vitamin K1) in humans. *Am J Clin Nutr* 67, 1226 - 1231
19. Thijssen HH, Drittij-Reijnders MJ (1994) Vitamin K distribution in rat tissues: Dietary-phyloquinone is a source of tissue menaquinone-4. *Br J Nutr* 72, 415 – 425
20. Usui Y, Tanimura H, Nishimura N, Kobayashi N, Okanoue T, Ozawa K (1990) Vitamin K concentrations in the plasma and liver of surgical patients. *Am J Clin Nutr* 51, 846 - 852
21. Suttie JW (1995) The importance of menaquinones in human nutrition. *Annu Rev Nutr* 15, 399 – 417
22. Thijssen HH, Drittij-Reijnders MJ (1996) Vitamin K status in human tissues: Tissue-specific accumulation of phyloquinone and menaquinone-4. *Br J Nutr* 75, 121 - 127
23. Ichihashi T, Takagishi Y, Uchida K, Yamada H (1992) Colonic absorption of menaquinone-4 and menaquinone-9 in rats. *J Nutr* 122, 506 – 512
24. Furie B, Furie BC (1992) Molecular and cellular biology of blood coagulation. *New Engl J Med* 326, 800 – 806

## 10. Literaturverzeichnis

25. Loeser RF, Wallin R, Sadowski J (1994) Vitamin K and vitamin K-dependent proteins in the elderly: implications for bone and cartilage biology. In: *Handbook of Nutrition in the Aged. 2<sup>nd</sup> Edition. Watson RR, ed. Ann Arbor: CRC Press* 263 - 280
26. Jakob F (2002) Vitamin K. In: *Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe, Prävention und Therapie mit Mikronährstoffen. (2002) Georg Thieme Verlag Stuttgart New York*
27. Stanton C, Taylor R, Wallin R (1991) Processing of prothrombin in the secretory pathway. *Biochem J* 277, 59 – 65
28. Wallin R, Stanton C, Hutson SM (1993) Intracellular maturation of the  $\gamma$ -carboxyglutamic acid (Gla) region in prothrombin coincides with release of the propeptide. *Biochem J* 291, 723 - 727
29. Vermeer C, Schurgers LJ (2000) A comprehensive review of Vitamin K and Vitamin K Antagonists. *Blood Stasis and Thrombosis* 14, 339 - 353
30. Vermeer C, Hamulyak K (1991) Pathophysiology of vitamin K-deficiency and oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 66, 153 - 159
31. Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD (1993) Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women, *J Clin Invest* 91, 1769
32. Szulc P, Arlot M, Chapuy MC, et al. (1994) Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women, *J Bone Miner Res* 9, 1591
33. Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD (1996) Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: a three year follow-up study. *Bone Miner Res* 18, 487
34. Wallin R, Cain D, Hutson SM, Sane DC, Loeser R (2000) Modulation of the binding of Matrix Gla Protein (MGP) to Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2). *Thromb Haemost* 84, 1039 – 1044
35. Price P, Fraser JD, Metz-Virca G (1987) Molecular cloning of matrix Gla protein: Implications for substrate recognition by the vitamin K- dependent carboxylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 84, 8335 - 8339
36. Ogasawara N, Kijima Y, Ike S, Nakagawa Y, Takagi T, Hata T, Suehisa E, Kawasaki T, Miyata T (2003) Hereditary Protein S Deficiency with a history of recurrent myocardial infarction – a case report. *Circ J* 67, 166 - 168
37. Mount ME, Kim BU, Kass PH (2003) Use of a test for proteins induced by vitamin K absence or antagonism in diagnosis of anticoagulant poisoning in dogs: 325 cases (1987-1997). *JAVMA* 222, 194 - 198
38. Thews G, Mutschler E, Vaupel P (1991) Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen. *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart*, 4. Auflage
39. Roche Lexikon der Medizin 4.0 (1999) *Urban Schwarzenberg Verlag für Medizin München*, 4. Auflage
40. Price PA, Faus SA, Williamson MK (1998) Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology* 18, 1400 – 1407
41. Herrmann S-M, Whatling C, Brand E, Nicaud V, Ganepy J, Simon A, Evans A, Ruidavets J-B, Arveiler D, Luc G, Tiret L, Henney A, Cambien F (2000) Polymorphisms of Human Matrix Gla Protein (MGP) Gene, Vascular Calcification, and Myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20, 2386 – 2393
42. Nakano T, Kawamoto K, Kishino J (1997) Requirement of  $\gamma$ -carboxyglutamic acid residues for the biological activity of Gas6: Contribution of endogenous Gas6 to the proliferation of vascular smooth cells. *Biochem J* 323, 387 - 392
43. Hirsh J (1991) Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 324, 1865 – 1875
44. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR (1998) Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 114, 445S – 469S
45. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, Weg JG (2001) Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 119S, 176S – 193S



## 10. Literaturverzeichnis

46. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Daler JE, Turpie AG (2001) Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 119S, 220S – 227S
47. O'Reilly RA, Aggeler PM (1970) Determinants of the response to oral anticoagulant drugs in man. *Pharmacol Rev* 22, 35 - 96
48. Fairweather RB, Ansell J, van den Besselaar AM (1998) College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of oral anticoagulant therapy. *Arch Pathol Lab Med* 122, 768 - 781
49. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, de Mol BJM, Prins MH, Hutten BA, Mak R, Keyzers KC, Büller HR (2000) Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet* 356, 97 – 102
50. Shearer MJ (1986) Assay of Coumarin Antagonists of Vitamin K in blood by High-Performance Liquid Chromatography. *Methods in Enzymology* 23, 223 - 234
51. Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K (1996) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. *Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg, Berlin, Oxford* 7. Auflage
52. Brenner B (2000) Hereditary Deficiency of Vitamin K-dependent Coagulation Factors. *Thromb Haemost* 84, 935 - 936
53. Cushman M, Booth SL, Possidente CJ, Davidson KW, Sadowski JA, Bovill EG (2001) The association of vitamin K status with warfarin sensitivity at the onset of treatment. *Br J Haematol* 112, 572 - 577
54. Bach AU, Anderson SA, Foley AI, Williams EC, Suttie JW (1996) Assessment of vitamin K status in human subjects administered „minidose“ warfarin. *Am J Clin Nutr* 64, 894 – 902
55. Mosterd JJ, Thijssen HHW (1992) The relationship between the vitamin-K-cycle inhibition and the plasma anticoagulant response at steady-state S-warfarin conditions in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 260, 1081 - 1085
56. O'Reilly RA (1972) Vitamin K and oral anticoagulant drugs as competitive antagonists in man. *Pharmacology* 7, 149 – 158
57. Shetty HGM, Backhouse G, Bentley DP, Routledge PA (1993) Effective reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with low dose vitamin K<sub>1</sub>. *Thromb Haemost* 647, 13 - 15
58. Lubetsky A, Dekel-Stern E, Chetrit A, Lubin F, Halkin H (1999) Vitamin K Intake and Sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets. *Thromb Haemost* 81, 396 – 399
59. Jacobs LG, Cefalu CA (2000) The use of oral anticoagulants (warfarin) in older people. *JAGS* 48, 224 - 227
60. Allison PM, Mumma-Schendel LL, Kindberg CG, Harms CS, Bang NU, Suttie JW (1987) Effects of a vitamin K-deficient diet and antibiotics in normal human volunteers. *J Lab Clin Med* 110, 180 – 188
61. Ferland G, Sadowski JA, O'Brien ME (1993) Dietary induced subclinical vitamin K deficiency in normal human subjects. *J Clin Invest* 91, 1761 - 1768
62. Booth SL, Tucker KL, McKeown NM, Davidson KW, Dallal GE, Sadowski JA (1997) Relationships between dietary intakes and fasting plasma concentrations of fat-soluble vitamins in humans. *J Nutr* 127, 587 - 592
63. Sokoll LJ, Booth SL; O'Brien ME, Davidson KW, Tsaioun KI, Sadowski JA (1997) Changes in serum osteocalcin, plasma phylloquinone, and urinary gamma-carboxyglutamic acid in response to altered intakes of dietary phylloquinone in human subjects. *Am J Clin Nutr* 65, 779 - 784
64. Shah DV, Tews JK, Harper AE, Suttie JW (1978) Metabolism and transport of gamma-carboxyglutamic acid. *Biochim Biophys Acta* 539, 209 - 217
65. Suttie JW, Mumma-Schendel LL, Shah DV, Lyle BJ, Greger JL (1988) Vitamin K deficiency from dietary vitamin K restriction in humans. *Am J Clin Nutr* 47, 475 - 480

## 10. Literaturverzeichnis

66. Booth SL, O'Brien-Morse E, Dallal GE, Davidosn KW, Gundberg CM (1999) Response of vitamin K status to different intakes and sources of phylloquinone-rich foods: comparison of younger and older adults *Am J Clin Nutr* 70, 368 – 377
67. Jones Dy, Koonsvitsky BP, Ebert ML, Jones MB, Lin PY, Will BH, Suttie JW (1991) Vitamin K Status of free-living subjects consuming olestra. *Am J Clin Nutr* 53, 943 - 946
68. Russell R, Beard JL, Cousins RJ, Dunn JT, Ferland G, Hambidge KM, Lynch S, Penland JG, Ross AC, Stoeker BJ, Suttie JW, Turnlund JR, West KP, Zlotkin SH et al. (2001) Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. *National Academy Press, Washington DC, USA*
69. Knapen MHJ, Hamulyak K, Vermeer C (1989) The effect of Vitamin K Supplementation on Circulating Osteocalcin (Bone Gla Protein) and Urinary Calcium Excretion. *Ann Intern Med* 111, 1001 – 1005
70. Sokoll LJ, O'Brien ME, Camilo ME, Sadowski JA (1995) Undercarboxylated osteocalcin and development of a method to determine vitamin K status. *Clin Chem* 41, 1121 - 1128
71. Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Breart G, Kamihagi K, Delmas PD (1997) Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: The EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 719 - 724
72. Binkley NC, Krueger D, Todd H, Foley A, Engelke J, Suttie J (1999) Serum undercarboxylated osteocalcin concentration is reduced by vitamin K supplementation. *FASEB J* 13:A238
73. Douglas AS, Robins SP, Hutchison JD, Porter RW, Stewart A, Reid DM (1995) Carboxylation of osteocalcin in post-menopausal osteoporotic women following vitamin K and D supplementation. *Bone* 17, 15 - 20
74. Knapen MHJ, Jie K-S G, Hamulyak K, Vermeer C (1993) Vitamin K-Induced Changes in Markers for Osteoblast Activity and Urinary Calcium Loss. *Calcif Tissue Int* 53, 81 - 85
75. Shearer MJ (1982) Phylloquinone (vitamin K<sub>1</sub>) in serum or plasma by HPLC. In Nutritional Status Assessment. In: Nutritional Status Assessment - A Manual for population studies, *Chapman & Hall Verlag*
76. Sadowski JA, Hood SJ, Dallal GE, Garry PH (1989) Phylloquinone in plasma from elderly and young adults: factors influencing its concentration. *Am J Clin Nutr* 50, 100 – 108
77. Hart JP, Shearer MJ, McCarthy PT, Rahim S (1984) Voltammetric behaviour of phylloquinone (vitamin K<sub>1</sub>) at a glassy-carbon electrode, and determination of the vitamin in plasma using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Analyst* 109, 477 – 481
78. Sokoll LJ, Sadowski JA (1996) Comparison of biochemical indexes for assessing vitamin K nutritional status in a healthy adult population. *Am J Clin Nutr* 63, 566 – 573
79. Saupe J, Shearer MJ, Kohlmeier M (1993) Phylloquinone transport and its influence on γ-carboxyglutamate residues of osteocalcin in patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 58, 204 – 208
80. Price PA, Parthemore JG, Deftos LJ (1980) New biochemical marker for bone metabolism. Measurement by radioimmunoassay of bone GLA protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease. *J Clin Invest* 66, 878 - 883
81. Gundberg CM, Lian JB, Gallop PM (1983) Measurements of γ-carboxyglutamate and circulating osteocalcin in normal children and adults. *Clin Chim Acta* 128, 1 - 8
82. Delmas PD, Stenner D, Wahner HW, Mann KG, Riggs BL (1983) Increase in serum bone γ-carboxyglutamic acid protein with aging in women. Implications for the mechanism of age-related bone loss. *J Clin Invest* 71, 1316 - 1321
83. Galli M, Caniggia M (1985) Osteocalcin in normal adult humans of different sex and age. *Horm Metabol Res* 17, 165 - 166
84. Johansen JS, Thomsen K, Christiansen C (1987) Plasma bone gla protein concentrations in healthy adults. Dependence on sex, age, and glomerular filtration. *Scand J Clin Lab Invest* 47, 345 - 350

## 10. Literaturverzeichnis

85. Worsfold M, Sharp CA, Davie MWJ (1988) Serum osteocalcin and other indices of bone formation: an 8-decade population based study in healthy men and women. *Clin Chim Acta* 178, 225 - 236
86. Moriuchi S, Ishiguro S, Akita M, Saito T, Otawara Y, Hosoya N (1983) Changes in bone  $\gamma$ -carboxyglutamic acid-containing protein in human serum during aging. *Vitamins (Japan)* 57, 311 - 316
87. Catherwood BD, Marcus R, Madvig P, Cheung AK (1985) Determinants of bone gamma-carboxyglutamic acid-containing protein in plasma of healthy aging subjects. *Bone* 6, 9 - 13
88. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis (2001) *JAMA* 285, 785 - 795
89. Schild HH, Heller M (1992) Osteoporose. *Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York*
90. Lunt M, Felsenberg D, Reeve J, Benevolenskaya L, Cannata J, et al. (1997) Bone density variation and its effects on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen European centers: the EVOS Study. *J Bone Miner Res* 12, 1883 - 1894
91. Felsenberg D, Wieland E, Hammermeister C, Armbrecht G, Gowin W, Raspe H (1998) Prevalence of vertebral spinal deformities in women and men in Germany. EVOS group in Germany. *Med Klin* 15, S 31 - 34
92. Felsenberg D et al. (2002) EPOS-Group: Incidence of Vertebral Fracture in Europe: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 17, 716 - 724
93. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, et al. (2003) Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 14, 19 - 26
94. Hart JP, Shearer MJ, Klenerman L, Catterall A, Reeve J, Sambrook PN, Dodds RA, Bitensky L, Chayen J (1985) Electrochemical detection of depressed circulating levels of vitamin K1 in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 60, 1268 - 1269
95. Hodges SJ, Pilkington MJ, Stamp TC, Catterall A, Shearer MJ, Bitensky L, Chayen J (1991) Depressed levels of circulating menaquinones in patients with osteoporotic fractures of the spine and femoral neck. *Bone* 12, 387 - 389
96. Hodges SJ, Akesson K, Vergnaud P, Obrant K, Delmas PD (1993) Circulating levels of vitamins K1 and K2 decreased in elderly women with hip fracture. *J Bone Miner Res* 8, 1241 - 1245
97. Kanai T, Takagi T, Masuhiro K, Nakamura M, Iwata M, Saji F (1997) Serum vitamin K level and bone mineral density in post-menopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 56, 25 - 30
98. Tamatani M, Morimoto S, Nakajima M, et al. (1995) Participation of decreased circulating levels of vitamin K in bone mineral loss of elderly men. *J Bone Miner Res* 10, S 248
99. Tamatani M, Morimoto S, Nakajima M, et al. (1998) Decreased circulating levels of vitamin K and 25-hydroxyvitamin D in osteoporotic elderly men. *Metabolism* 47, 195
100. Rosen HN, Maitland LA, Suttie JW, Manning WJ, Glynn RJ, Greenspan SL (1993) Vitamin K and maintenance of skeletal integrity in adults. *Am J Med* 94, 62 - 68
101. Weber P (2001) Vitamin K and bone health. *Nutr* 17, 880 - 887
102. Knapen MH, Nieuwenhuijzen Kruseman AC, Wouters RS, Vermeer C (1989) Correlation of serum osteocalcin fractions with bone mineral density in women during the first 10 years after menopause. *Calcif Tissue Int* 63, 375 - 379
103. Liu G, Peacock M (1998) Age-related changes in serum undercarboxylated osteocalcin and its relationship with bone density, bone quality, and hip fracture. *Calcif Tissue Int* 62, 286 - 289
104. Plantalech L, Guillaumont M, Vergnaud P, Leclercq M, Delmas PD (1991) Impairment of gamma carboxylation of circulating osteocalcin (bone gla protein) in elderly women. *J Bone Miner Res* 6, 1211 - 1216
105. Ravn P, Fledelius C, Rosenquist C, Overgaard K, Christiansen C (1996) High bone turnover is associated with low bone mass in both pre- and postmenopausal women. *Bone* 19, 291 - 298

## 10. Literaturverzeichnis

106. Jie KSG, Bots ML, Vermeer C, Witteman JCM, Grobbee DE (1996) Vitamin K status and bone mass in women with and without aortic atherosclerosis: a population based study. *Calcif Tissue Int* 59, 352
107. Orimo H, Shiraki M, Fujita T, et al. (1992) Clinical evaluation of Menatetrenone in the treatment of involutional osteoporosis – a double blind multicenter comparative study with 1- $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *J Bone Miner Res* 7, S122
108. Hara K, Akiyama Y, Nakamura T, Murota S, Morita I (1995) The inhibitory effect of vitamin K<sub>2</sub> (menatetrenone) on bone resorption may be related to its side chain. *Bone* 16, 179 - 184
109. Ishida Y, Soh H, Ogawa S, Kawahara, Murata H (2000) A one-year randomized controlled study trial of hormone replacement therapy, bisphosphonate, calcitonin, vitamin D and vitamin K in women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 15, S310
110. Takahashi M, Naitou K, Ohishi T, Kushida K, Miura M (2001) Effect of Vitamin K and or D on undercarboxylated and intact osteocalcin in osteoporotic patients with vertebral or hip fractures. *Clin Endocrinol* 54, 219
111. Somekawa Y, Chiguchi M, Harada M, Ishibashi T (1999) Use of vitamin K<sub>2</sub> (menatetrenone) and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the prevention of bone loss induced by leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 2700
112. Braam LAJLM, Knapen MHJ, Geusens P, Brouns F, Hamulyak K, Gerichhausen MJW, Vermeer C (2003) Vitamin K<sub>1</sub> supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. *Calcif Tissue Int* 73, 21 – 26
113. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S (2000) Effect of combined administration of vitamin D<sub>3</sub> and K<sub>2</sub> on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 5, 546
114. Bolton-Smith C, Mole PA, McMurdo MET, Paterson CR, Shearer MJ (2001) Two-year intervention with phylloquinone (vitamin K<sub>1</sub>), vitamin D and calcium effect on bone mineral content of older women. *Ann Nutr Metab* 45, S1, 46
115. Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M (2002) Effect of continuous combined therapy with vitamin K<sub>2</sub> and vitamin D<sub>3</sub> on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas* 41, 211 - 221
116. Caraballo PJ, Gabriel SE, Castro MR, Atkinson EJ, Metlon III LJ (1999) Changes in Bone Density after exposure to oral anticoagulants: A Meta-analysis. *Osteoporos Int* 9, 441 – 448
117. Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, Smith E, Bonadio J, Goldstein S, Gundberg C, Bradley A, Karsenty G (1996) Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature* 382, 448 - 452
118. Delling G, Pollähne W, Bröll H, Burckhardt P, Minne HW (1999) Bad Pyrmonter Repetitorium Osteologicum II – Therapie primärer und sekundärer Osteoporosen. *Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York*
119. Jehle PM, Deuber HJ (1999) Renale Osteopathie. *Georg-Thieme-Verlag Stuttgart*
120. Malyszko J, Wolczynski S, Skrzydlewska E, Malyszko JS, Mysliwiec M (2002) Vitamin K Status in Relation to Bone Metabolism in Patients with Renal Failure. *Am J Nephrol* 22, 504 - 508
121. Reichel H (1999) No effect of vitamin K<sub>1</sub> supplementation on biochemical bone markers in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14, 249 - 250
122. Kohlmeier M, Saupe J, Shearer MJ, Schaefer K, Asmus G (1997) Bone health of adult hemodialysis patients is related to vitamin K status. *Kidney Int* 51, 1218 – 1221
123. Nagasawa Y, Fujii M, Kajimoto Y, Imai E, Hori M (1998) Vitamin K<sub>2</sub> and serum cholesterol in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 351, 724
124. Malluche HH, Faugere M-C, Fanti P, Price PA (1984) Plasma levels of bone Gla-protein reflect bone formation in patients on chronic maintenance dialysis. *Kidney Int* 26, 869 - 874
125. Miehle W (1999) Rheumatoide Arthritis. *Georg Thieme Verlag Stuttgart*, 2. Auflage
126. Roberts NB, Holding JD, Walsh HOJ, Klenerman L, Helliwell T, King D, Shearer M (1996) Serial changes in serum vitamin K<sub>1</sub>, triglyceride, cholesterol, osteocalcin and

- 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in patients after hip replacement for fractured neck of femur or osteoarthritis. *Europ J Clin Invest* 26, 24 - 29
127. Booth SL, Golly I, Sackeck JM, Roubenoff R, Dallal GE, Hamada K, Blumberg JB (2004) Effect of vitamin E supplementation on vitamin K status in adults with normal coagulation status. *Am J Clin Nutr* 80, 143 - 148
128. Hein GE (2001) Pathophysiologie des Knochenverlustes bei rheumatischen Erkrankungen – helfen Knochenmarker beim Monitoring? *Z Rheumatol* 60, 113 – 115
129. Monreal M, Olive A, Lafoz E, del-Rio L (1991) Heparins, coumarin, and bone density. *Lancet* 338, 706
130. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del-Rio L, Vedia C (1994) Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 71, 7 - 11
131. Bhandari M, Hirsh J, Weitz JI, Young E, Venner TJ, Shaughnessy SG (1998) The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro. *Thromb Haemost* 80, 413 - 417
132. Hurley MM, Kream BE, Raisz LG (1990) Structural determinants of capacity of heparin to inhibit collagen synthesis in 21-day fetal rat calvaria. *J Bone Min Res* 5, 1127 - 1133
133. Fiore CE, Tamburino C, Foti R, Grimaldi D (1990) Reduced axial bone mineral content in patients taking an oral anticoagulant. *South Med J* 83, 538 - 542
134. Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson Ej, Silverstein MD, O'Fallon WM, Castro MR, Melton III J (1999) Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Intern Med* 159, 1750 – 1756
135. Philip WJU, Martin JC, Richardson JM, Reid DM, Webster J, Douglas AS (1995) Decreased axial and peripheral bone density in patients taking long-term warfarin. *Q J Med* 88, 635 - 640
136. Piro LD, Whyte MP, Murphy WA, Birge SJ (1982) Normal cortical bone mass in patients after long term coumadin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 54, 470 - 473
137. Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cummings SR (1998) Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 128, 829 - 832
138. Resch H, Pietschmann P, Krexner E, Willvonseder R (1991) Decreased peripheral bone mineral content in patients under anticoagulant therapy with phenprocoumon. *Eur Heart J* 12, 439 - 441
139. Vermeer C, Jie K-S G, Knapen MHJ (1995) Role of Vitamin K in bone metabolism. *Annu Rev Nutr* 15, 1 -22
140. Gijsbers BLMG, Jie K-S G, Vermeer C (1996) Effect of food composition on vitamin K absorption in human volunteers. *Br J Nutr* 76, 223 - 229
141. Garber AK, Binkley NC, Krueger DC, Suttie JW (1999) Comparison of phylloquinone bioavailability from food sources or a supplement in human subjects. *J Nutr* 129, 1201 - 1203
142. Binkley NC, Krueger DC, Kawahara TN, Engelke JA, Chappell RJ, Suttie JW (2002) A High phylloquinone intake is required to achieve maximal osteocalcin  $\gamma$ -carboxylation. *Am J Clin Nutr* 76, 1055 - 1060
143. Stein A (2000) *Diplomarbeit*: Etablierung verschiedener HPLC-Methoden zur Bestimmung von Phyllochinon im biologischen Material
144. Unger KK, Weber E (1995) Handbuch der HPLC Teil 1. *GIT Verlag GmbH Darmstadt*, 130 – 132
145. Gundberg CM, Nieman SD, Abrams S, Rosen H (1998) Vitamin K status and bone health: An analysis of methods for determination of undercarboxylated osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab* 83, 3258 - 3266
146. Harvey J, Bolton-Smith C, Fenton S, Shearer MJ (2000) Relationships of carboxylated and undercarboxylated osteocalcin to vitamin K and vitamin D status in a healthy, elderly female population. Abstract, *Fat soluble vitamin meeting*, Toulouse 2000
147. Roeschlau P, Bernt E, Gruber W (1974) Enzymatic determination of total cholesterol in serum. *Clin Chem Clin Biochem* 12, 226

148. Buccolo G, David H (1973) Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin Chem* 19, 476 – 482
149. Friedewald WT, Lerry RO, Frederickson DS (1972) *Clin Chem* 18, 499 – 502
150. Wieland H, Seidel D (1983) A simple specific method for precipitation of low density lipoproteins. *J Lipid Res* 24, 904 – 909
151. Anonym (1993) Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94, 646
152. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR (1987) Bone histomorphometry. Standardization of nomenclature, symbols and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *JBMR* 2, 595 – 610
153. Eriksen EF, Axelrod DW, Melson F (1994) Bone histomorphometry. *Raven Press New York*
154. Marie PJ, Sabbagh A, de Vernejoul MC, Louri A (1989) Osteocalcin and deoxyribonucleic acid synthesis in vitro and histomorphometry indices of bone formation in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 69, 272 – 279
155. Heinzl G, Woloszczak R, Thomann P (1993) TopFit Version 2.0- Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis system for the PC. *Gustav Fischer Verlag Stuttgart, Jena, New York*
156. Kübler W (2002) Praktikum der Nährstoff- Biokinetik (1) – (5). *Ernährungsumschau* 49, Hefte 4 – 8, (1) 136 – 139, (2) 194 – 196, (3) 227 – 230, (4) 271 – 273, (5) 312 – 314
157. Zemleni J, Galloway JR, McCormick (1996) The metabolism of riboflavin in female patients with liver cirrhosis. *Int J Vitam Nutr Res* 66, 237 - 243
158. Kitamori N, Itokawa Y (1993) Pharmacokinetics of thiamin after oral administration of Thiamin Tetrahydrofurfuryl Disulfide to humans. *J Nutr Sci Vitaminol* 39, 465 - 472
159. Binkley NC, Krueger DC, Engelke JA, Foley AL, Suttie JW (2000) Vitamin K supplementation reduces serum concentrations of under- $\gamma$ -carboxylated osteocalcin in healthy young and elderly adults. *Am J Clin Nutr* 72, 1523 - 1528
160. Vychytil A, Druml W (1998) Vitamin K supplementation in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 351, 1734 - 1735
161. McKeown NM, Jacques PF, Gundberg CM, Peterson JW, Tucker KL, Kiel DP, Wilson PWF, Booth SL (2002) Dietary and nondietary determinants of vitamin K biochemical measures in men and women. *J Nutr* 132, 1329 - 1334
162. Strud RP, Gilbertson TJ, Brunden MN (1979) A seasonal variation study of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> serum levels in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 48, 771 - 775
163. Robert D, Jorgetti V, Leclercq M, Lacour B, Ulmann A, Bourdeau A, Drüeke T (1985) Does Vitamin K excess induce ectopic calcifications in hemodialysis patients? *Clin Nephrol* 24, 300 – 304
164. Druml W, Schwarzenhofer M, Apsner R, Hörl WH (1998) Fat-Soluble Vitamins in Patients with Acute Renal Failure. *Miner Electrolyte Metab* 24, 220 – 226
165. Booth SL, Charnley JM, Sadowski JA, Saltzman E, Bovill EG, Cushman M (1997) Dietary Vitamin K<sub>1</sub> and stability of oral anticoagulation : proposal of a diet with constant vitamin K<sub>1</sub> content. *Thromb Haemost* 77, 504 – 509
166. Dahlbäck B (2000) Blood Coagulation. *Lancet* 355, 1627 – 1632
167. Hanslik T, Viboud C, Chadenat ML, Jubault V, Prinseau J (2001) Vitamin K in anticoagulation therapy. *Lancet* 357, 637
168. Lambert WE, De Leenheer AP, Lefevre MF (1986) Determination of Vitamin K serum using HPLC post-column reaction and fluorescence detection. *J Chrom Sci* 24, 76 – 79
169. Mummah-Schendel LL, Suttie BS, Suttie JW (1986) Serum phyloquinone concentrations in a normal adult population. *Am J Clin Nutr* 44, 686 - 689
170. Vanderschueren D, Gevers G, Rymaekers G, Devos P, Dequeker J (1990) Sex- and age-related changes in bone and serum osteocalcin. *Calcif Tissue Int* 46, 179 - 182
171. Vermeer C, Knapen MHJ, Jie K-SG, Grobbee DE (1992) Physiological importance of extrahepatic vitamin K-dependent carboxylation reactions. *Ann NY Acad Sci* 669, 21

## 10. Literaturverzeichnis

172. Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA (1999) Vitamin K intake and hip fractures in women: A prospective study. *Am J Clin Nutr* 69, 74 - 79
173. Booth SL, Tucker KL, Chen H, et al. (2000) Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 71, 1201
174. Kaneki M, Hedges Sj, Hosoi T, et al. (2001) Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K2 : possible implications for hip-fracture risk. *Nutrition* 17, 315
175. Booth SL, Broe KE, Gagnon DR, Tucker KL, Hannan MT, McLean RR, Dawson-Hughes B, Wilson PWF, Cupples LA, Kiel DP (2003) Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. *Am J Clin Nutr* 77, 512 - 516
176. Plantalech LC, Chapuy MC, Guillaumont M, et al. (1990) Impaired carboxylation of serum osteocalcin in elderly women: effect of vitamin K1 treatment. In: Christiansen C, Overgaard K, eds. *Osteoporosis*, Copenhagen: *Osteopress Aps*. 345
177. Akiba T, Kurihara S, Tachibana K, et al. (1991) Vitamin K (K) increased bone mass (BM) in hemo-dialysis patients (pts) with low-turnover bone disease (LTOBD). *J Am Soc Nephrol* 608, 42P
178. Orimo H, Shiraki M, Tomita A, et al. (1998) Effects of menatetrenone on the bone and calcium in osteoporosis: a double-blind placebo controlled study. *J Bone Miner Metab* 16, 106
179. Sato Y, Honda Y, Kuno H, Oizumi K (1998) Menatetrenone ameliorates osteopenia in disuse-affected limbs of vitamin D- and K-deficient stroke patients. *Bone* 23, 291
180. Craciun AM; Wolf J, Knapen MHJ, Brouns F, Vermeer C (1998) Improved bone metabolism in female elite athletes after vitamin K supplementation. *Int Sports Med* 19, 479
181. Yonemura K, Kimura M, Miyaji T, Hishida A (2000) Short term effect of vitamin K administration on prednisolone-induced bone loss of bone mineral density in patients with chronic glomerulonephritis. *Calcif Tissue Int* 66, 123
182. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M (2000) Vitamin K2 (Menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 15, S515
183. Schaafsma A, Muskiet FAJ, Storm H, et al. (2000) Vitamin D<sub>3</sub> and vitamin K<sub>1</sub> supplementation of Dutch postmenopausal women with normal and low bone mineral densities: effects on serum 25-hydroxyvitamin D and carboxylated osteocalcin. *Eur J Clin Nutr* 54, 626
184. Yonemura K, Fukasawa H, Fujigaki Y, Hishida A (2004) Protective effect of vitamins K2 and D3 on Prednisolone-induced loss of bone mineral density in the lumbar spine. *Am J Kidney Dis* 43, 53 - 60

## 11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn **Prof. Dr. G. Hein**, Herrn **Prof. Dr. R. Bitsch** und Herrn **Prof. Dr. G. Stein** für die Überlassung des interessanten Themas und die gelungene Zusammenarbeit zwischen Ernährungswissenschaftlern und Medizinern danken. Besonders danke ich Herrn **Prof. G. Hein** für sein wissenschaftliches Engagement und die Bereitstellung der notwendigen finanziellen Mittel für diese Forschungsarbeit.

Frau **OA Dr. G. Lehmann** danke ich für die allzeitige Hilfsbereitschaft in medizinischen Fragestellungen sowie für die interessanten Forschungsideen, die einen wichtigen Teil dieser Dissertation darstellen. Besonderen Dank möchte ich ihr für die Mithilfe zur Realisierung des Bioverfügbarkeitsversuches und der Aufstellung der Normalpersonenpopulation aussprechen.

Herrn **Dr. A. Müller** sei für die Unterstützung bei naturwissenschaftlichen Fragestellungen, der Mithilfe zur Analyse des Vitamin K sowie für die Messung der Pyridinium-Crosslinks gedankt. Auch danke ich Frau **Dr. S. Franke** für die Realisierung der ELISA-Messungen.

Ein besonderes Dankeschön geht an Frau **A. Schubert**, die mich als MTA in die Laborarbeit einführte, mir als Kollegin stets hilfsbereit, vertrauensvoll und lehrreich begegnete und mir als Freundin mit Ratschlägen und Gesprächen zur Seite stand.

Weiterhin danke ich Frau **W. Thiel** für die Hilfe bei ELISA-Messungen sowie Frau **I. Steinert** für Erläuterungen auf dem Gebiet der Beckenkammbiopsie.

Außerdem danke ich Herrn **DJ Harrington** und Herrn **MJ Shearer** (St. Thomas Hospital London) für ihre ständige Ansprechbarkeit bei Fragen zur Vitamin K-Analytik. Herrn **Dr. T. Eidner** danke ich für die medizinische Mithilfe beim Bioverfügbarkeitsversuch, Herrn **Dr. P. Oelzner** für die Bereitstellung der Seren der RA-Patienten, Frau **OA Dr. G. Dannberg** für die Rekrutierung der kardiologischen Patienten, Herrn **Prof. Dr. E. Kauf** für die Messungen des Vitamin D, Herrn **Dr. T. Frank** für die Hilfe bei der Auswertung des Bioverfügbarkeitsversuches und den Schwestern der Poliklinik für Rheumatologie für ihre Hilfsbereitschaft bei den Blutentnahmen.

Meinen lieben Eltern danke ich für die Ermöglichung des Studiums, für ihr Vertrauen während der Dissertation sowie für ihre Erziehung und Fürsorge, die wertvolle Grundlagen darstellen. Meinem Freund Enrico danke ich für seine Geduld und aufbauenden Worte sowie für seine Unterstützung und liebevolle Zuwendung.



## **12. Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre, dass ich in Kenntnis der geltenden Promotionsordnung der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät, diese vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel und Literatur angefertigt habe.

Die Dissertation wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Jena, den 06. Dezember 2004

Anja Stein

## 13. Lebenslauf

### **Anja Stein**

*geboren am 29.04.1977 in Wippra (Mansfelder Land/Sachsen-Anhalt)*

1983 – 1991	Realschule Abberode (Mansfelder Land/Sachsen-Anhalt)
1991 – 1995	Gymnasium Harzgerode (Landkr. Quedlinburg/Sachsen-Anhalt)
16.06.1995	<i>Abschluss: Allgemeine Hochschulreife – Abitur</i>
1995 – 2000	Studium der Ernährungswissenschaften an der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Thüringen
11.07.2000	<i>Abschluss: Diplom Trophologe (Diplom Ernährungswissenschaftler)</i>
2000 – 2004	Wissenschaftliche Mitarbeiterin des Rheumatologischen Forschungslabors der Klinik für Innere Medizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena (Doktorandin)
seit 01.10.2004	Angestellte der Firma CROLL GmbH, Nürnberg

### Beiträge auf wissenschaftlichen Tagungen

August 2001	Posterbeitrag auf der FASEB Summer Research Conference: Vitamin K and synthesis, structure, and function of vitamin K-dependent proteins, Vermont Academy, Saxtons River, VT, USA
September 2001	Vortrag auf dem 8. Symposium der Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier, Jena, Thüringen
März 2002	Posterbeitrag auf dem Joint Meeting of Austrian and German Bone Societies, Graz, Austria
März 2002	Posterbeitrag auf dem 5th International Symposium: Clinical Advances in Osteoporosis, Honolulu, Hawaii
März 2002	Posterbeitrag auf dem 39. Kongress der DGE e.V. Jena, Thüringen
September 2002	Posterbeitrag auf dem 31. Kongress der DGRH, Berlin
September 2002	Posterbeitrag auf dem 33. Kongress der Gesellschaft für Nephrologie, Düsseldorf
März 2003	Posterbeitrag auf dem 40. Kongress der DGE e.V. , Potsdam
April 2003	Vortrag beim ersten Treffen der Vitamin K Forscher in Deutschland, Würzburg
September 2003	Vortrag auf dem 9. Symposium der Vitamine und Zusatzstoffe in der Ernährung von Mensch und Tier, Jena, Thüringen

Jena, den 06. Dezember 2004

Anja Stein

## 14. Anhang

**Tabelle 35:** Vitamin K- und OC-Serumspiegel bei gesunden Personen

Studie	Gesunde Population	Parameter	Gemessene Ranges/Serumwerte
Price et al. (1980) [80]	109 Personen	OC	Männer : $6,78 \pm 0,2$ ng/ml Frauen: $4,85 \pm 0,35$ ng/ml
Shearer (1982) [75]	45 fastende Erwachsene 22 nicht-fastende Erwachsene	Vitamin K <sub>1</sub> - Spiegel	0,17–0,68 ng/ml (0,38–1,51 nmol/L) 0,15–1,55 ng/ml (0,33–3,44 nmol/L)
Delmas et al. (1983) [89]	174 Frauen (30 – 94 Jahre)	OC	OC steigt signifikant mit steigendem Alter von $4,4 \pm 0,4$ ng/ml in der 4. Dekade bis zu $8,9 \pm 0,9$ ng/ml in der 10. Dekade
Gundberg et al. (1983) [81]	25 Männer 26 Frauen 26 Kinder  17 Kinder 27 Jugendliche	OC,  urinäre Gla/Crea Ausscheidung	$6,8 \pm 0,5$ ng/ml $5,8 \pm 0,5$ ng/ml 25 – 30 ng/ml, sinkt vom 1. Lebensjahr bis in Pubertät $150 \pm 20$ µmol Gla/g Crea $44 \pm 4$ µmol Gla/g Crea
Robert et al. (1985) [163]	19 Personen (9F, 10M; 22 – 33 Jahre) 14 Personen (8F, 6M; 24 – 45 Jahre)	Vitamin K <sub>1</sub> - Spiegel OC	2,5 – 12 ng/ml  $3,9 \pm 0,23$ ng/ml
Galli & Caniggia et al. (1985) [83]	72 Personen  37 Männer (20 – 84 Jahre) 35 Frauen (18 – 84 Jahre)	OC	Positive Korrelation zwischen OC und Alter bei Männern und Frauen $5,47 \pm 1,76$ ng/ml $5,85 \pm 2,20$ ng/ml
Catherwood et al. (1985) [87]	147 Personen (23 – 91 Jahre) 64 Männer 83 Frauen	OC	$2,6 \pm 0,1$ pmol/ml OC verändert sich nicht im Alter
Lambert et al. (1986) [168]	50 fastende Personen	Vitamin K <sub>1</sub> - Spiegel	62 – 980 pg/ml
Mummah-Schendel et al. (1986) [169]	95 nicht-fastende Personen 45 Männer 50 Frauen	Vitamin K <sub>1</sub> - Spiegel	$1,3 \pm 0,64$ ng/ml
Johansen et al. (1987) [84]	266 Personen 132 Männer 134 Frauen	OC	OC korreliert positiv mit dem Alter bei Frauen, nicht bei Männern Range für beide: 1 – 2 nmol/l
Worsfold et al. (1988) [85]	435 Personen (17 – 97 Jahre) 74 Männer 361 Frauen	OC	OC sinkt bei Frauen bis 39 J, steigt dann bis zu 50 J und folgt dann einem Plateau bis 75 J OC sinkt bei Männern bis 60 J und ändert sich danach kaum
Sadowski et al. (1989) [76]	131 junge Personen 195 ältere Personen	Vitamin K <sub>1</sub> - Spiegel	0,29 – 2,64 nmol/l Frauen: Jüngere signifikant niedrigere Spiegel als Ältere Männer: Jüngere höhere Spiegel als Ältere Vitamin K <sub>1</sub> korreliert positiv mit TG
Vanderschueren et al. (1990) [170]	98 Personen (49M, 49F; 21 – 65 Jahre)	OC	Männer höhere Spiegel als Frauen, bei beiden sinkt das OC mit steigendem Alter, Anstieg bei Frauen in 6. Dekade Range Männer: $4,54 - 7,39$ ng/ml Range Frauen: $2,85 - 4,50$ ng/ml
Ferland et al. (1993) [61]	32 Personen (16M, 16F) (20 – 40 J & 60 – 80 J) Vitamin K- arme Ernährung über 13 d (10 µg/d)	Vitamin K <sub>1</sub> - Aufnahme & Serumspiegel	Signifikante Reduktion des Vitamin K-Serumspiegels bei Jüngeren und Älteren, Reduktion der Gla-Ausscheidung nur bei Jüngeren, Koagulationsproteine unverändert

**Fortsetzung Tabelle 35: Vitamin K- und OC-Serumspiegel bei gesunden Personen**

Studie	Gesunde Population	Parameter	Gemessene Ranges/Serumwerte
Booth et al. (1995) [7]	402 postmenopausale Frauen	Vitamin K <sub>1</sub> -Aufnahme & Serumspiegel	Signifikante Korrelation der Vitamin K-Aufnahme mit dem Vitamin K-Serumspiegel, keine Korrelation zur Gla-Ausscheidung
Sokoll & Sadowski (1996) [78]	263 gesunde Personen (127M, 136F; 18 – 85 Jahre)	PIVKA-II Vitamin K <sub>1</sub> -, OC <sub>ges</sub> -, ucOC-, Serumspiegel; ucOC%,	Vitamin K-Range: 0,29 – 2,64 nmol/l OC <sub>ges</sub> , OC, ucOC von 30. zur 50. Altersdekade gesunken, ab 50 bei Männern konstant, bei Frauen Zunahme und ab 60 konstant, ucOC% bei Frauen konstant, bei Männern von 30 zu 50 Altersdekade gesunken
Sokoll et al. (1997) [63]	9 Personen (20 – 33 Jahre) gemischte Kost : 100 µg Vitamin K/d, supplementierte Kost : 420 µg Vitamin K/d	Vitamin K-Spiegel, ucOC, Gla-Ausscheidung	Vitamin K signifikant gestiegen bei Supplementation, ucOC% gestiegen bei Mischkost und gesunken bei supplementierter Diät, Gla-Ausscheidung unverändert bei supplementierter Diät
Booth et al., (1999a) [66]	36 Personen 9M, 9F; 20 – 40 Jahre 9M, 9F; 60 – 80 Jahre	Vitamin K-Spiegel	Keine Unterschiede zwischen Geschlecht, aber ältere Personen (1,22–1,66 nmol/l) wiesen signifikant höhere Vitamin K-Spiegel auf als Jüngere (0,94–1,20 nmol/l); ucOC% bei jüngeren Personen höher
Binkley et al. (2000) [159]	219 Personen 55M, 55F; 18 – 30 Jahre 53M, 56F; > 65 Jahre	Vitamin K-Spiegel,  OC, ucOC%	Vitamin K Range: 0,68 – 1,16 nmol/l Ältere (0,89 - 1,28 nmol/l) zeigten signifikant höhere Vitamin K-Spiegel als Jüngere (0,62 – 0,81 nmol/l) OC und ucOC% signifikant höher bei jungen Männern Range ucOC%: 2,2 – 15,3 %
Harvey et al. (2000) [146]	244 ältere Frauen	Vitamin K OC OC <sub>ges</sub> ucOC ucOC%	Range : 0,03 – 0,59 ng/ml 3,5 – 9,7 ng/ml 5,3 – 22,1 ng/ml 0 – 14,3 ng/ml 30,4 – 65,2 %
McKeown et al. (2002) [161]	Framingham Offspring Study: 369 Männer, 468 Frauen	Vitamin K-Aufnahme Vitamin K-Spiegel  OC <sub>ges</sub> ucOC%	Männer: 109 – 121 µg/d Frauen: 143 – 158 µg/d Männer: 0,91 – 1,07 nmol/l Frauen: 0,88 – 1,02 nmol/l Vitamin K-Serumspiegel unterscheiden sich nicht im Alter Männer: 4,28 – 4,40 µg/l Frauen: 4,52 – 4,62 µg/l Männer: 0 – 38,9 % Frauen: 6,6 – 36,6 %

**Tabelle 36:** Epidemiologische Studien zur Vitamin K-Aufnahme und Knochenstatus  
(modifiziert nach Weber, 2001) [101]

Studie	Population	Parameter	Ergebnisse
Vermeer et al. (1992) [171]	148 Personen	Vitamin K-Aufnahme, BMD	Personen mit Vitamin K-Aufnahme von 161 µg/d hatten geringere BMD als Personen mit 217 µg/d
Feskanich et al. (1999) [172]	Nurses Health Study : 72 327 Frauen	Vitamin K-Aufnahme (Fragebogen), Hüftfrakturrate	Hüftfrakturrisiko signifikant erniedrigt in 30 % der Frauen mit Vitamin K-Aufnahme von > 109 µg/d
Booth et al. (2000) [173]	Framingham Heart Study : 553 Frauen, 335 Männer	Vitamin K-Aufnahme (Fragebogen), Hüftfrakturrate, BMD	Personen mit Vitamin K-Aufnahme von 254 µg/d hatten 65 %ig reduziertes Risiko für Hüftfrakturen gegenüber Personen mit 56 µg/d; Kein signifikanter Zusammenhang der Vitamin K-Aufnahme und der BMD
Kaneki et al. (2001) [174]	74 Japanische postmenopausale Frauen	Natto*-Aufnahme, Hüftfrakturrate	Natto*- Aufnahme und Hüftfrakturinzidenz wiesen inverses Verhalten auf
Booth et al. (2003) [175]	Framingham Heart Study : 1112 Frauen, 1479 Männer	Vitamin K-Aufnahme (Fragebogen), BMD	Frauen mit geringer Vitamin K-Aufnahme (70,2 µg/d) hatten signifikant niedrigere BMD als Frauen mit hoher Vitamin K-Aufnahme (309 µg/d), keine Beziehung zwischen Vitamin K-Aufnahme und BMD bei Männern

\* fermentiertes Sojaprodukt aus Japan

**Tabelle 37:** Interventionsstudien zur Vitamin K-Supplementation, ucOC, BMD und Frakturrate  
(modifiziert nach Weber, 2001 [101])

Studie	Population	Tägliche Dosis Parameter	Ergebnisse
Knapen et al. (1989) [102]	50 post- und 50 premenopausale Frauen	1 mg Vitamin K <sub>1</sub> ; Ca- und Hydroxyprolin-ausscheidung im Urin	Ca- und Hydroxyprolin-ausscheidung konnte reduziert werden
Plantalech et al. (1990) [176]	30 ältere Frauen	1 mg Vitamin K <sub>1</sub> ; ucOC	Signifikante Reduzierung von ucOC
Akiba et al. (1991) [177]	17 Dialysepatienten	45 mg K <sub>2</sub> (1 Jahr), BMD	BMD-Verlust konnte in Vitamin K Gruppe reduziert werden
Orimo et al. (1992) [107]	546 OP- Patienten	I : 45 mg Vitamin K <sub>2</sub> II: 1 µg 1-α-Vitamin D <sub>3</sub> (48 Wochen)	BMD des Arms erhöhte sich um 2,1 % in der Vitamin K-Gruppe und verminderte sich um 2,4 % in der Placebogruppe
Knapen et al. (1993) [74]	a.) 145 Frauen b.) 140 postmenopausale Frauen	a.) 1 mg Vitamin K <sub>1</sub> /d b.) I: 1 mg Vitamin K <sub>1</sub> /d II: Placebo OC, ucOC, Ca- Ausscheidung	a.) OC gestiegen, ucOC unverändert b.) Ratio ucOC/OC in Gruppe II gestiegen, in Gruppe I unverändert; Ca-Ausscheidung konnte um 30 % reduziert werden in Gruppe I
Douglas et al. (1995) [73]	20 postmenopausale Frauen	1 mg Vitamin K <sub>1</sub> oder 1 mg Vitamin K <sub>1</sub> + 400 IU Vitamin D; ucOC	Vitamin K verbesserte die ucOC-Karboxylierung, mit Vitamin D ähnliches Ergebnis
Sokoll et al. (1997) [63]	9 Personen (20 – 33 Jahre)	ca. 420 µg Vitamin K über Diät, ucOC	Signifikante Reduzierung von ucOC
Orimo et al. (1998) [178]	80 OP- Patienten	90 mg Vitamin K <sub>2</sub> (2 Jahre)	BMD um 2,2 % erhöht in Vitamin K-Gruppe und um 7,3 % verringert in Placebogruppe; Kalzium-ausscheidung gesunken in Vitamin K-Gruppe
Sato et al. (1998) [179]	108 Schlaganfall-patienten	45 mg Vitamin K <sub>2</sub> (1 Jahr)	BMD der gelähmten Seite um 4,3 % gestiegen in Vitamin K-Gruppe und um 4,7 % gesunken in Kontrollgruppe, BMD der ungelähmten Seite um 0,9 % gesunken in Vitamin K-Gruppe und um 2,7 % in Kontrollgruppe
Craciun et al. (1998) [180]	8 weibliche Marathonläufer (20 – 44 Jahre)	10 mg Vitamin K, ucOC, Knochen-umsatzmarker, Kalziumausscheidung	15 – 20 % Zunahme der Knochen-aufbaumarker, 20 – 25 % Abnahme der Knochen-resorptionsmarker, 21 % Reduktion der Kalziumaus-scheidung
Somekawa et al. (1999) [111]	110 Frauen GnRH agonistisch, mit Leuprolide induzierter Knochen-verlust bei Frauen mit östrogenabhängigen Erkrankungen z.B. Endometriose	I: Leuprolide II: Leuprolide + 45 mg Vitamin K <sub>2</sub> III : Leuprolide + 0,5 µg 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> IV : Leuprolide + 45 mg Vitamin K <sub>2</sub> + 0,5 µg 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (6 Monate) ; BMD	Der induzierte Knochenverlust konnte durch Vitamin K <sub>2</sub> (II) effektiver verhindert werden als durch Vitamin D <sub>3</sub> (III), beste Ergebnisse wurden in der Kombination (IV) von beiden erzielt
Ishida et al. (2000) [109]	120 postmenopausale Frauen	I: 1 µg α-Calciol II: 45 mg Vitamin K <sub>2</sub> III: konjugierte Östrogene IV: Etidronat V: Calcitonin (1 Jahr), BMD, Frakturrate	In allen Gruppen verringerte sich die Frakturrate und erhöhte sich die BMD (signifikant nur in Gruppe III)

**Fortsetzung Tabelle 37:** Interventionsstudien zur Vitamin K-Supplementation, ucOC, BMD und Frakturnrate (modifiziert nach Weber, 2001 [101])

Studie	Population	Tägliche Dosis Parameter	Ergebnisse
Iwamoto et al. (2000) [113]	92 postmenopausale Frauen	I: 0,75 µg 1-α-hydroxyvitamin D <sub>3</sub> II: 45 mg Vitamin K <sub>2</sub> III: Vitamin D <sub>3</sub> + K <sub>2</sub> IV: 2 g Kalziumlactat (2 Jahre), BMD	Signifikante Erhöhung der BMD in Gruppe III, kombinierte Behandlung von Gruppe III besser als in I oder II
Yonemura et al. (2000) [181]	20 Patienten mit Glomerulonephritis unter Steroidbehandlung	45 mg Vitamin K <sub>2</sub> (10 Wochen), BMD	Vitamin K <sub>2</sub> -Behandlung verminderte steroidinduzierten Knochenverlust
Shiraki et al. (2000) [182]	241 OP- Frauen	45 mg Vitamin K <sub>2</sub> (2 Jahre)	In der Vitamin K <sub>2</sub> -Gruppe traten weniger neue Frakturen auf als in der Placebogruppe
Binkley et al. (2000) [159]	219 gesunde Personen (18 – 30 & > 65 Jahre)	1 mg Vitamin K <sub>1</sub> , ucOC	ucOC von 7,6 % auf 3,4 % gesunken
Schaafsma et al. (2000) [183]	23 postmenopausale Frauen	80 µg Vitamin K <sub>1</sub> , ucOC	ucOC konnte auf den Level von prämenopausalen Frauen reduziert werden
Takahashi et al. (2001) [110]	113 Frauen mit Frakturen, 91 pre- und postmenopausale Kontrollen	45 mg vitamin K <sub>2</sub> , 1 µg 1-α-hydroxyvitamin D <sub>3</sub> , ucOC	ucOC signifikant gesunken in Vitamin K-Gruppen (Vitamin K allein und kombiniert mit Vitamin D), in Vitamin D-Gruppe veränderte sich ucOC nicht signifikant
Bolton-Smith et al. (2001) [114]	244 postmenopausale Frauen	I: 200 µg Vitamin K <sub>1</sub> II: 10 µg Vitamin D + 1 g Ca III: I + II IV: Placebo (2 Jahre), BMD	In Gruppe III signifikanter Anstieg der BMD am ultradistalen Radius
Ushiroyama et al. (2002) [115]	72 postmenopausale Frauen (2 Jahre)	I: 45 mg K <sub>2</sub> /d II: 1 µg D <sub>3</sub> /d III: I + II IV: Kontrollpersonen BMD	BMD in Gruppe IV gesunken, in Gruppe I und II konstant, in Gruppe III um 8 % gestiegen
Binkley et al. (2002) [142]	110 gesunde Personen (19 – 36 Jahre)	a.) 10 Personen nacheinander je 1 Woche: Placebo/d; 500 µg K <sub>1</sub> /d, 1 mg K <sub>1</sub> /d, 2 mg K <sub>1</sub> /d b.) 100 Personen (5 Gruppen mit je 20 Personen) erhielten 2 Wochen entweder Placebo, 250 µg K <sub>1</sub> /d, 375 µg K <sub>1</sub> /d, 500 µg K <sub>1</sub> /d oder 1 mg K <sub>1</sub> /d	a.) ucOC% signifikant in Vitamin K-Gruppen gesunken, mehr bei 1 und 2 mg K <sub>1</sub> /d als bei 500 µg K <sub>1</sub> /d b.) ucOC% in ersten Wochen in allen supplementierten Gruppen signifikant gesunken, signifikante Unterschiede zwischen 250 µg und Placebo sowie zwischen 500 µg und 1 mg aber nicht zwischen 250, 375 und 500 µg 1 mg Vitamin K <sub>1</sub> für maximale Karboxylierung von OC notwendig
Braam et al. (2003) [112]	181 gesunde postmenopausale Frauen (50 – 60 Jahre) 3 Jahre	I: Placebogruppe II: Ca, Mg, Zn + Vitamin D III: II + Vitamin K	1. Jahr: BMD bei Gruppe II und III konstant, 2. & 3. Jahr: BMD <sub>N</sub> signifikant gesunken, aber BMD <sub>N</sub> -Verlust in Gruppe III signifikant niedriger als in anderen Gruppen, Differenz zu Gruppe I 1,7 % und zu Gruppe II 1,3 %, keine Veränderungen bei BMD <sub>L</sub>

**Fortsetzung Tabelle 37:** Interventionsstudien zur Vitamin K-Supplementation, ucOC, BMD und Frakturnrate (modifiziert nach Weber, 2001 [101])

Studie	Population	Tägliche Dosis Parameter	Ergebnisse
Yonemura et al. (2004) [184]	60 Patienten mit Glomerulonephritis, induzierter BMD- Verlust durch Prednisolon	I: Kontrollpersonen II: 0,5 µg D <sub>3</sub> /d III: 45 mg K <sub>2</sub> /d IV: II + III BMD	BMD signifikant in Gruppe I gesunken; n.s. gesunken und keine Unterschiede in Gruppen II, III, IV



**Tabelle 38: Mittelwerte  $\pm$  SD der knochenhistomorphometrischen Parameter sowie der BMD der OP-Gesamtpopulation sowie der OP-Subgruppen**

Parameter	n	OS/BS %	Ob.S/BS %	ES/BS %	Oc.S/BS %	MS/BS %	MAR $\mu\text{m}^2/\text{d}$	BFR $\mu\text{m}/\text{a}$	BMD <sub>L</sub> gms/cm <sup>2</sup>	BMD <sub>N</sub> gms/cm <sup>2</sup>	BMD <sub>T</sub> gms/cm <sup>2</sup>
<b>Gesamt-population</b>	ges. 128	8,69 $\pm$ 6,34	3,49 $\pm$ 3,65	10,3 $\pm$ 5,16	1,99 $\pm$ 2,74	5,91 $\pm$ 4,36	0,70 $\pm$ 0,32	4,47 $\pm$ 3,07	0,75 $\pm$ 0,12	0,66 $\pm$ 0,12	0,59 $\pm$ 0,12
	♂ 54	10,0 $\pm$ 7,41	3,63 $\pm$ 3,57	9,88 $\pm$ 5,46	2,14 $\pm$ 2,61	5,21 $\pm$ 3,46	0,71 $\pm$ 0,35	3,90 $\pm$ 2,45	0,77 $\pm$ 0,12	0,71 $\pm$ 0,14	0,63 $\pm$ 0,11
	♀ 74	7,72 $\pm$ 5,26	3,39 $\pm$ 3,73	10,6 $\pm$ 4,94	1,89 $\pm$ 2,84	6,47 $\pm$ 4,92	0,70 $\pm$ 0,30	4,96 $\pm$ 3,47	0,74 $\pm$ 0,12	0,63 $\pm$ 0,10	0,55 $\pm$ 0,11
<b>LTO</b>	ges. 43	4,78 $\pm$ 3,28	0,84 $\pm$ 1,09	7,92 $\pm$ 4,50	0,32 $\pm$ 0,50	3,32 $\pm$ 2,53	0,59 $\pm$ 0,43	2,86 $\pm$ 1,62	0,78 $\pm$ 0,14	0,65 $\pm$ 0,11	0,60 $\pm$ 0,11
	♂ 18	4,56 $\pm$ 3,18	0,77 $\pm$ 0,69	6,79 $\pm$ 3,66	0,30 $\pm$ 0,46	3,19 $\pm$ 2,54	0,54 $\pm$ 0,41	2,35 $\pm$ 1,60	0,80 $\pm$ 0,13	0,68 $\pm$ 0,13	0,63 $\pm$ 0,12
	♀ 25	4,94 $\pm$ 3,40	0,89 $\pm$ 1,31	8,73 $\pm$ 4,93	0,34 $\pm$ 0,54	3,43 $\pm$ 2,60	0,65 $\pm$ 0,45	3,38 $\pm$ 1,52	0,77 $\pm$ 0,14	0,64 $\pm$ 0,09	0,58 $\pm$ 0,10
<b>HTO</b>	ges. 29	13,4 $\pm$ 8,33	6,55 $\pm$ 4,58	13,8 $\pm$ 5,55	4,43 $\pm$ 2,53	7,80 $\pm$ 4,51	0,72 $\pm$ 0,21	5,20 $\pm$ 2,41	0,76 $\pm$ 0,10	0,69 $\pm$ 0,12	0,61 $\pm$ 0,08
	♂ 15	16,3 $\pm$ 8,70	6,82 $\pm$ 4,30	14,7 $\pm$ 6,36	5,37 $\pm$ 2,57	7,58 $\pm$ 3,25	0,75 $\pm$ 0,22	5,42 $\pm$ 2,35	0,76 $\pm$ 0,05	0,72 $\pm$ 0,15	0,63 $\pm$ 0,06
	♀ 14	10,2 $\pm$ 6,85	6,26 $\pm$ 5,00	12,8 $\pm$ 4,55	3,43 $\pm$ 2,13	8,03 $\pm$ 5,68	0,68 $\pm$ 0,21	4,94 $\pm$ 2,55	0,76 $\pm$ 0,13	0,65 $\pm$ 0,09	0,59 $\pm$ 0,10
<b>ZEK</b>	ges. 40	9,29 $\pm$ 5,34	4,12 $\pm$ 3,04	10,7 $\pm$ 4,23	2,21 $\pm$ 3,38	6,54 $\pm$ 4,66	0,78 $\pm$ 0,23	5,06 $\pm$ 3,92	0,75 $\pm$ 0,12	0,66 $\pm$ 0,14	0,58 $\pm$ 0,13
	♂ 17	10,3 $\pm$ 5,71	3,52 $\pm$ 2,36	9,58 $\pm$ 3,68	1,44 $\pm$ 1,49	5,08 $\pm$ 2,93	0,81 $\pm$ 0,23	4,00 $\pm$ 2,10	0,78 $\pm$ 0,14	0,72 $\pm$ 0,15	0,65 $\pm$ 0,13
	♀ 23	8,52 $\pm$ 5,03	4,58 $\pm$ 3,47	11,7 $\pm$ 4,49	2,81 $\pm$ 4,26	7,73 $\pm$ 5,47	0,76 $\pm$ 0,23	5,96 $\pm$ 4,58	0,72 $\pm$ 0,10	0,61 $\pm$ 0,11	0,52 $\pm$ 0,09
<b>NTO</b>	ges. 16	9,23 $\pm$ 4,25	3,53 $\pm$ 2,62	9,37 $\pm$ 4,76	1,54 $\pm$ 1,20	6,17 $\pm$ 4,14	0,73 $\pm$ 0,38	4,47 $\pm$ 2,95	0,71 $\pm$ 0,11	0,64 $\pm$ 0,13	0,55 $\pm$ 0,13
	♂ 4	9,50 $\pm$ 2,30	5,00 $\pm$ 2,07	6,95 $\pm$ 1,74	1,28 $\pm$ 0,47	4,46 $\pm$ 5,01	0,85 $\pm$ 0,67	2,88 $\pm$ 3,61	0,71 $\pm$ 0,12	0,67 $\pm$ 0,12	0,59 $\pm$ 0,11
	♀ 12	9,13 $\pm$ 4,81	3,03 $\pm$ 2,68	10,2 $\pm$ 5,22	1,63 $\pm$ 1,36	6,80 $\pm$ 3,86	0,69 $\pm$ 0,25	5,05 $\pm$ 2,63	0,70 $\pm$ 0,11	0,63 $\pm$ 0,13	0,53 $\pm$ 0,15

Mann-Whitney-U-Test:

grau hinterlegte Felder: signifikante Unterschiede zwischen ♂ und ♀

- OP-Gesamtpopulation: BMD<sub>N</sub> und BMD<sub>T</sub> bei ♂ signifikant höher als bei ♀ ( $p_{\text{BMDN}} = 0,05$ ;  $p_{\text{BMDT}} = 0,001$ )
- LTO-Patienten: BFR bei ♂ signifikant niedriger als bei ♀ ( $p = 0,05$ )
- HTO-Patienten: OS/BS und OcS/BS bei ♂ signifikant höher als bei ♀ ( $p = 0,03$ )
- ZEK-Patienten: BMD<sub>N</sub> ( $p = 0,036$ ) und BMD<sub>T</sub> ( $p = 0,003$ ) bei ♂ signifikant höher als bei ♀
- schraffierte Felder: signifikante Unterschiede zwischen Subgruppen
- OS/BS, Ob.S/BS, ES/BS, Oc.S/BS, MS/BS, BFR bei LTO signifikant niedriger als bei HTO ( $p < 0,0001$ )
- OS/BS ( $p < 0,0001$ ), Ob.S/BS ( $p < 0,0001$ ), ES/BS ( $p = 0,001$ ), Oc.S/BS ( $p < 0,0001$ ), MS/BS ( $p = 0,001$ ), MAR ( $p = 0,005$ ), BFR ( $p = 0,005$ ) bei LTO signifikant niedriger als bei ZEK
- OS/BS ( $p = 0,001$ ), Ob.S/BS ( $p < 0,0001$ ), Oc.S/BS ( $p < 0,0001$ ) und MS/BS ( $p = 0,017$ ) bei LTO signifikant niedriger als bei NTO
- OS/BS ( $p = 0,048$ ), Ob.S/BS ( $p = 0,024$ ), ES/BS ( $p = 0,01$ ), Oc.S/BS ( $p < 0,0001$ ) bei HTO signifikant höher als bei ZEK
- OS/BS ( $p = 0,019$ ), Ob.S/BS ( $p = 0,004$ ), ES/BS ( $p < 0,0001$ ) bei HTO signifikant höher als bei NTO

**Tabelle 39: Mittelwerte  $\pm$  SD der histomorphometrischen Parameter sowie der BMD der ROP-Patienten**

	n	OS/BS %	Ob.S/BS %	ES/BS %	Oc.S/BS %	MS/BS %	MAR $\mu\text{m}^2/\text{d}$	BFR $\mu\text{m}/\text{a}$	BMD <sub>L</sub> gms/cm <sup>2</sup>	BMD <sub>N</sub> gms/cm <sup>2</sup>	BMD <sub>T</sub> gms/cm <sup>2</sup>
<b>Gesamt- population</b>	47	20,2 $\pm$ 11,6	8,30 $\pm$ 7,23	16,8 $\pm$ 8,80	8,81 $\pm$ 6,10	12,0 $\pm$ 12,5	1,33 $\pm$ 1,20	17,1 $\pm$ 22,0	0,88 $\pm$ 0,23	0,78 $\pm$ 0,23	0,66 $\pm$ 0,13
<b>CNI</b>	29	17,1 $\pm$ 11,6	7,06 $\pm$ 7,16	18,1 $\pm$ 9,42	9,03 $\pm$ 6,22	8,51 $\pm$ 9,34	1,41 $\pm$ 1,46	12,5 $\pm$ 16,0	0,88 $\pm$ 0,25	0,77 $\pm$ 0,15	0,65 $\pm$ 0,15
<b>TNI</b>	18	25,1 $\pm$ 9,96	10,3 $\pm$ 7,08	14,7 $\pm$ 7,35	8,44 $\pm$ 6,02	17,5 $\pm$ 15,3	1,20 $\pm$ 0,56	24,2 $\pm$ 28,0	0,90 $\pm$ 0,17	0,78 $\pm$ 0,09	0,67 $\pm$ 0,10

Mann-Whitney-U-Test:

grau hinterlegte Felder = signifikante Unterschiede zwischen CNI und TNI:

OS/BS p= 0,012; Ob.S/BS p= 0,032; MS/BS p= 0,01

**Tabelle 40: Mittelwerte  $\pm$  SD von Krea<sub>U</sub>, PYD und DPD der ROP-Patienten**

	n	Krea <sub>U</sub> $\mu\text{mol}/\text{L}$	PYD nmol/mmol Krea	DPD nmol/mmol Krea
<b>Gesamtpopulation</b>	47	5,44 $\pm$ 2,51	90,2 $\pm$ 67,3	34,8 $\pm$ 31,4
<b>CNI</b>	29	5,47 $\pm$ 2,15	93,1 $\pm$ 76,6	36,5 $\pm$ 35,2
<b>TNI</b>	18	5,36 $\pm$ 3,39	81,0 $\pm$ 22,8	29,3 $\pm$ 14,8

Tabelle 41: Messergebnisse NP

Probe	Alter (J)	Geschlecht	Menopause	Vitamin K ng/ml	OC <sub>ges</sub> ng/ml	OC ng/ml	uc OC ng/ml	ucOC %	Vitamin D ng/ml	TG mmol/L	Chol. mmol/L	HDL mmol/L	LDL mmol/L
1	16	F	nein	0,32	9,95	5,72	4,23	42,5	nb	nb	nb	nb	nb
2	18	F	nein	0,06	7,20	4,45	2,79	38,9	40,0	0,89	4,42	1,57	2,45
3	18	F	nein	0,06	3,40	0,98	2,37	70,6	19,7	0,74	4,54	1,50	2,70
4	18	F	nein	0,65	8,60	2,15	6,49	75,6	11,3	1,64	5,65	1,34	3,56
5	19	M	-	0,33	14,64	7,70	6,94	47,4	nb	nb	nb	nb	nb
6	19	M	-	0,21	na	6,10	na	na	nb	nb	nb	nb	nb
7	19	M	-	0,15	21,09	13,6	7,53	35,7	nb	nb	nb	nb	nb
8	20	M	-	0,21	8,90	5,08	3,78	42,7	22,4	0,40	3,87	1,42	2,27
9	20	F	nein	0,28	6,00	0,80	5,21	86,7	29,1	0,76	4,60	1,96	2,29
10	21	M	-	0,06	9,70	7,62	2,15	21,7	10,7	0,66	3,71	0,77	2,64
11	22	M	-	0,21	8,49	2,93	5,56	65,5	nb	nb	nb	nb	nb
12	22	M	-	0,25	na	11,4	na	na	nb	nb	nb	nb	nb
13	23	M	-	0,55	4,37	2,12	2,25	51,5	nb	nb	nb	nb	nb
14	23	M	-	0,39	na	13,7	na	na	nb	nb	nb	nb	nb
15	23	F	nein	1,33	13,90	12,1	1,79	13,0	9,7	1,32	5,83	1,49	3,74
16	23	F	nein	BLD	5,48	4,18	1,30	23,7	nb	nb	nb	nb	nb
17	24	F	nein	0,12	6,10	3,16	2,86	47,5	24,8	0,94	4,74	1,52	2,79
18	24	M	-	0,12	14,54	7,50	7,04	48,4	nb	nb	nb	nb	nb
19	24	M	-	0,24	23,24	15,0	8,24	35,5	nb	nb	nb	nb	nb
20	24	M	-	0,21	17,88	9,84	8,04	45,0	nb	nb	nb	nb	nb
21	24	M	-	0,37	15,04	10,2	4,84	32,2	nb	nb	nb	nb	nb
22	24	F	nein	0,31	5,57	2,59	2,98	53,5	nb	nb	nb	nb	nb
23	24	F	nein	0,12	9,60	7,01	2,60	27,1	21,0	0,50	4,12	1,50	2,39
24	25	F	nein	0,43	7,48	0,76	6,72	89,8	nb	nb	nb	nb	nb
25	25	M	-	0,35	14,44	9,02	5,42	37,5	nb	nb	nb	nb	nb
26	25	F	nein	0,35	11,32	7,10	4,22	37,3	nb	nb	nb	nb	nb
27	26	F	nein	0,20	8,40	4,58	3,80	45,2	22,1	0,55	3,94	1,05	2,64
28	26	M	-	0,23	8,63	7,41	1,22	14,1	nb	nb	nb	nb	nb
29	26	F	nein	BLD	7,32	3,80	3,52	48,1	nb	nb	nb	nb	nb
30	27	M	-	0,42	7,10	4,76	2,30	32,4	21,1	1,57	5,06	0,91	3,44
31	27	M	-	0,34	12,11	5,71	6,40	52,8	nb	nb	nb	nb	nb
32	27	M	-	0,33	9,90	7,04	2,88	29,3	19,3	2,18	4,48	0,73	3,12
33	27	M	-	0,35	16,66	9,60	7,06	42,4	nb	nb	nb	nb	nb
34	27	F	nein	0,31	5,10	0,26	4,84	94,1	21,9	1,57	5,98	1,28	3,99
35	27	M	-	0,41	9,00	5,80	3,24	35,6	31,8	0,58	4,15	1,23	2,66
36	27	F	nein	0,44	13,79	7,99	5,80	42,1	nb	nb	nb	nb	nb
37	27	F	nein	0,03	5,10	2,67	2,41	47,1	10,4	0,63	4,47	1,25	2,93
38	28	F	nein	0,14	11,30	5,04	6,34	55,8	23,3	0,58	4,75	1,62	2,87
39	28	M	-	0,28	5,00	2,11	2,89	57,8	nb	nb	nb	nb	nb
40	28	F	nein	0,26	3,81	1,89	1,92	50,4	nb	nb	nb	nb	nb
41	28	M	-	1,26	6,50	4,37	2,10	32,3	8,8	2,10	6,08	1,09	4,04
42	29	F	nein	0,27	9,57	3,42	6,15	64,3	nb	nb	nb	nb	nb
43	30	M	-	0,24	9,84	4,54	5,30	53,9	nb	nb	nb	nb	nb
44	30	M	-	0,39	8,50	5,94	2,55	30,6	21,6	1,22	5,79	1,60	3,64
45	30	M	-	0,54	7,90	4,89	2,98	38,0	15,9	1,94	6,20	0,95	4,37
46	31	F	nein	0,32	5,20	1,02	4,18	80,8	17,1	1,13	6,25	1,16	4,58
47	31	F	nein	0,16	4,10	1,68	2,40	58,5	11,8	1,62	5,52	1,38	3,40
48	31	M	-	BLD	7,30	5,80	1,50	20,6	8,0	0,50	4,54	1,37	2,94
49	31	M	-	0,04	9,30	3,21	6,09	65,6	17,4	1,21	5,36	0,93	3,88
50	33	M	-	1,45	3,40	0,30	3,06	91,2	20,0	0,96	6,88	1,34	5,10
51	33	M	-	0,88	5,90	5,46	0,41	6,8	16,4	3,15	7,27	1,85	3,99
52	33	M	-	0,04	11,50	7,70	3,75	33,0	13,5	0,93	4,13	1,12	2,59
53	34	M	-	0,26	7,49	4,28	3,21	42,9	nb	nb	nb	nb	nb
54	34	M	-	0,15	3,20	2,42	0,81	25,0	13,6	0,88	5,89	1,33	4,16
55	35	M	-	0,50	3,90	1,39	2,50	64,1	21,0	2,67	6,73	1,06	4,46
56	36	M	-	0,44	5,30	4,18	1,09	20,8	26,6	1,25	6,34	1,41	4,36
57	36	M	-	0,21	7,30	4,16	3,15	42,5	14,3	2,49	5,42	0,97	3,32
58	37	F	nein	0,30	6,80	4,30	2,48	36,8	22,2	0,47	5,45	1,46	3,78
59	37	F	nein	0,18	4,52	2,56	1,96	43,4	nb	nb	nb	nb	nb
60	37	F	nein	0,19	4,80	2,71	2,09	43,5	nb	nb	nb	nb	nb
61	38	F	nein	0,64	5,45	3,88	1,57	28,8	nb	nb	nb	nb	nb

## 14. Anhang

Probe	Alter (J)	Geschlecht	Menopause	Vitamin K ng/ml	OC <sub>ges</sub> ng/ml	OC ng/ml	uc OC ng/ml	ucOC %	Vitamin D ng/ml	TG mmol/L	Chol. mmol/L	HDL mmol/L	LDL mmol/L
62	38	F	nein	0,48	2,76	2,31	0,45	16,3	nb	nb	nb	nb	nb
63	38	M	-	0,67	3,70	2,93	0,81	21,6	13,2	0,86	4,53	1,06	3,08
64	39	M	-	0,12	13,39	4,24	9,15	68,3	16,6	0,89	3,77	1,42	1,95
65	41	F	nein	0,68	2,40	1,52	0,88	36,7	nb	nb	nb	nb	nb
66	41	F	nein	0,15	4,80	3,22	1,59	33,3	9,9	0,66	4,24	1,51	2,43
67	42	M	-	0,31	3,82	2,52	1,30	34,0	nb	nb	nb	nb	nb
68	42	M	-	0,34	14,33	8,69	5,64	39,4	nb	nb	nb	nb	nb
69	42	F	nein	0,12	3,30	0,83	2,45	75,8	16,2	1,24	5,54	1,53	3,45
70	43	M	-	0,38	10,55	4,77	5,78	54,8	nb	nb	nb	nb	nb
71	43	F	nein	0,24	3,51	1,69	1,82	51,9	nb	nb	nb	nb	nb
72	44	F	nein	0,18	4,76	2,14	2,62	55,0	nb	nb	nb	nb	nb
73	44	F	nein	0,12	4,60	1,68	2,90	63,0	14,7	0,85	6,41	1,24	4,78
74	46	F	nein	0,11	7,00	4,92	2,11	30,0	25,5	0,51	5,04	1,51	3,30
75	46	F	nein	0,14	1,70	0,70	1,05	58,8	29,4	1,09	4,60	1,16	2,94
76	46	F	nein	0,58	9,01	4,76	4,25	47,2	nb	nb	nb	nb	nb
77	47	M	-	0,25	9,23	5,97	3,26	35,3	nb	nb	nb	nb	nb
78	47	M	-	0,78	6,62	3,80	2,82	42,6	nb	nb	nb	nb	nb
79	47	F	nein	0,20	2,80	0,65	2,17	78,6	14,1	1,39	4,77	1,03	3,11
80	48	F	nein	0,96	5,40	2,28	3,06	57,4	14,3	1,05	5,10	1,32	3,30
81	48	M	-	0,66	10,46	4,25	6,21	59,4	nb	nb	nb	nb	nb
82	48	M	-	0,63	4,72	1,90	2,82	59,7	nb	nb	nb	nb	nb
83	48	F	nein	0,27	7,10	4,97	2,08	29,6	17,6	0,56	4,87	1,71	2,91
84	48	F	nein	BLD	5,40	1,57	3,81	70,4	9,7	0,62	6,25	2,01	3,96
85	49	F	nein	0,53	3,10	0,71	2,42	77,4	32,1	1,58	4,18	1,34	2,12
86	49	F	nein	0,64	10,60	8,53	2,13	19,8	nb	nb	nb	nb	nb
87	49	M	-	0,29	11,16	3,12	8,04	72,0	nb	nb	nb	nb	nb
88	49	M	-	0,58	8,55	5,36	3,19	37,3	nb	nb	nb	nb	nb
89	49	F	nein	0,54	4,85	3,03	1,82	37,5	nb	nb	nb	nb	nb
90	49	F	nein	0,54	4,38	2,74	1,64	37,4	nb	nb	nb	nb	nb
91	49	F	nein	0,16	4,80	3,08	1,71	35,4	12,7	0,63	5,83	1,72	3,82
92	50	F	ja	0,21	6,30	0,90	5,36	85,7	25,3	0,66	5,23	1,33	3,60
93	50	F	ja	0,52	11,30	7,59	3,70	32,7	nb	nb	nb	nb	nb
94	50	M	-	BLD	5,80	4,96	0,84	13,8	16,4	1,70	6,05	1,23	4,05
95	50	F	ja	BLD	3,30	1,46	1,80	54,6	18,8	2,60	5,61	1,80	2,63
96	52	M	-	0,47	5,80	4,69	1,11	19,1	nb	nb	nb	nb	nb
97	52	F	ja	0,17	9,50	5,66	3,80	40,0	15,1	1,74	6,68	0,90	4,99
98	52	F	ja	0,18	2,50	1,32	1,23	48,0	12,1	0,76	5,87	1,86	3,66
99	53	F	ja	0,41	5,10	2,67	2,42	47,1	22,9	0,77	4,72	1,81	2,56
100	53	F	ja	0,61	8,88	3,14	5,74	64,6	nb	nb	nb	nb	nb
101	53	F	ja	0,25	6,15	3,26	2,89	47,0	nb	nb	nb	nb	nb
102	53	F	ja	0,37	8,74	0,54	8,20	93,8	nb	nb	nb	nb	nb
103	53	F	ja	0,20	12,10	9,03	3,12	25,6	14,1	0,88	5,99	1,64	3,95
104	54	F	ja	BLD	7,40	4,14	3,34	44,6	17,8	nb	nb	nb	nb
105	54	M	-	1,25	9,60	7,80	1,75	18,8	17,3	1,33	6,60	1,06	4,94
106	54	M	-	0,19	5,30	2,20	3,12	58,5	29,7	0,75	4,94	1,55	3,05
107	54	M	-	0,69	10,40	5,81	4,57	44,2	nb	nb	nb	nb	nb
108	54	F	ja	0,69	9,84	6,88	2,96	30,1	nb	nb	nb	nb	nb
109	54	M	-	0,24	9,84	8,40	1,44	14,6	nb	nb	nb	nb	nb
110	54	F	ja	0,38	15,38	6,52	8,86	57,6	nb	nb	nb	nb	nb
111	54	F	ja	0,39	12,07	7,24	4,83	40,0	nb	nb	nb	nb	nb
112	54	F	ja	0,48	7,68	5,55	2,13	27,7	nb	nb	nb	nb	nb
113	55	M	-	0,61	6,23	3,90	2,33	37,4	nb	nb	nb	nb	nb
114	55	F	ja	0,24	15,80	10,4	5,44	34,2	23,6	0,71	5,99	2,14	3,53
115	55	F	ja	0,53	21,22	12,6	8,67	40,9	10,3	0,96	7,10	1,70	4,96
116	56	F	ja	0,23	5,91	3,55	2,36	39,9	nb	nb	nb	nb	nb
117	57	F	ja	0,49	na	na	3,20	na	18,2	0,93	5,67	1,60	3,65
118	57	M	-	0,61	6,30	3,79	2,48	39,7	16,2	1,38	5,49	1,12	3,74
119	57	M	-	0,36	8,67	6,55	2,12	24,5	nb	nb	nb	nb	nb
120	57	M	-	0,41	3,99	2,63	1,36	34,1	nb	nb	nb	nb	nb
121	57	F	ja	0,37	4,00	1,90	2,11	52,5	9,3	2,25	9,10	1,09	6,99
122	58	M	-	0,34	6,30	0,56	5,74	90,5	31,2	1,15	5,63	1,23	3,88
123	58	M	-	0,44	4,99	0,70	4,29	86,0	nb	nb	nb	nb	nb
124	59	F	ja	0,91	3,60	0,23	3,37	94,4	26,8	1,21	4,84	1,74	2,55
125	59	F	ja	0,35	1,09	0,63	0,46	42,2	nb	nb	nb	nb	nb
126	59	F	ja	0,39	1,90	0,99	0,86	47,4	20,0	1,12	5,12	1,73	2,88
127	60	F	ja	1,13	8,70	4,01	4,68	54,0	21,2	1,14	5,00	1,19	3,29

## 14. Anhang

Probe	Alter (J)	Geschlecht	Menopause	Vitamin K ng/ml	OC <sub>ges</sub> ng/ml	OC ng/ml	uc OC ng/ml	ucOC %	Vitamin D ng/ml	TG mmol/L	Chol. mmol/L	HDL mmol/L	LDL mmol/L
128	60	F	ja	0,87	na	na	1,05	na	nb	nb	nb	nb	nb
129	60	M	-	0,35	6,00	4,63	1,35	23,3	13,5	1,69	6,63	1,19	4,67
130	61	F	ja	0,74	8,90	4,94	4,00	44,9	nb	nb	nb	nb	nb
131	61	F	ja	0,94	7,40	3,66	3,66	50,0	nb	nb	nb	nb	nb
132	61	M	-	0,15	12,44	6,78	5,66	45,5	nb	nb	nb	nb	nb
133	61	M	-	0,39	4,87	3,35	1,52	31,2	nb	nb	nb	nb	nb
134	61	F	ja	0,33	21,02	13,9	7,11	33,8	nb	nb	nb	nb	nb
135	61	M	-	0,24	6,76	3,11	3,65	54,0	nb	nb	nb	nb	nb
136	61	M	-	0,54	6,10	5,25	,92	14,8	18,2	0,82	5,30	1,60	3,33
137	62	F	ja	0,83	1,90	0,99	0,92	47,4	nb	nb	nb	nb	nb
138	62	F	ja	0,77	3,51	1,85	1,66	47,3	nb	nb	nb	nb	nb
139	62	F	ja	0,44	5,17	4,11	1,06	20,5	nb	nb	nb	nb	nb
140	62	F	ja	0,31	5,78	1,12	4,66	80,6	nb	nb	nb	nb	nb
141	62	F	ja	0,29	3,10	0,66	2,41	77,4	14,8	0,83	5,68	1,26	4,04
142	63	M	-	1,26	5,80	3,98	1,80	31,0	30,2	0,64	5,93	1,45	4,19
143	63	M	-	0,35	11,60	5,94	5,66	48,8	nb	nb	nb	nb	nb
144	64	F	ja	0,52	0,90	0,46	0,37	44,4	nb	nb	nb	nb	nb
145	64	F	ja	0,45	5,88	3,03	2,85	48,5	nb	nb	nb	nb	nb
146	64	M	-	0,24	3,20	2,72	0,52	15,6	18,1	2,40	5,89	0,91	3,89
147	65	F	ja	1,03	5,50	4,17	1,34	23,6	nb	nb	nb	nb	nb
148	65	F	ja	0,94	5,90	0,15	5,68	96,6	nb	nb	nb	nb	nb
149	65	M	-	0,59	11,20	9,52	1,65	15,2	nb	nb	nb	nb	nb
150	65	F	ja	0,60	11,70	5,38	6,34	53,9	nb	nb	nb	nb	nb
151	65	F	ja	0,53	6,63	4,29	2,34	35,3	nb	nb	nb	nb	nb
152	65	F	ja	0,71	12,30	4,73	7,57	61,5	nb	nb	nb	nb	nb
153	65	F	ja	0,43	8,79	5,78	3,01	34,2	nb	nb	nb	nb	nb
154	66	F	ja	1,13	na	na	6,71	na	nb	nb	nb	nb	nb
155	66	M	-	0,35	3,58	2,35	1,23	34,4	nb	nb	nb	nb	nb
156	67	F	ja	1,30	14,70	8,41	6,25	42,9	nb	nb	nb	nb	nb
157	67	F	ja	0,34	11,35	7,66	3,69	32,5	nb	nb	nb	nb	nb
158	67	F	ja	0,26	4,27	1,35	2,92	68,4	nb	nb	nb	nb	nb
159	68	M	-	0,23	9,84	4,97	4,87	49,5	nb	nb	nb	nb	nb
160	72	M	-	0,28	8,48	4,77	3,71	43,8	nb	nb	nb	nb	nb
161	73	M	-	0,92	11,38	2,11	9,27	81,5	nb	nb	nb	nb	nb
162	74	F	ja	0,63	6,95	6,21	0,74	10,6	nb	nb	nb	nb	nb
163	78	F	ja	0,92	21,60	17,6	4,00	18,5	nb	nb	nb	nb	nb
164	78	F	ja	0,48	6,97	4,70	2,27	23,6	nb	nb	nb	nb	nb
165	78	F	ja	0,13	17,10	8,56	8,54	49,9	nb	nb	nb	nb	nb
166	78	M	-	0,62	13,23	6,72	6,51	49,2	nb	nb	nb	nb	nb
167	79	F	ja	0,37	14,95	10,9	3,97	26,6	nb	nb	nb	nb	nb
168	80	F	ja	0,39	7,72	4,52	3,20	41,5	nb	nb	nb	nb	nb
169	81	F	ja	0,20	20,02	13,7	6,35	31,7	nb	nb	nb	nb	nb
170	82	M	-	0,45	13,63	10,7	2,89	21,2	nb	nb	nb	nb	nb
171	83	F	ja	0,05	2,10	1,55	0,51	23,8	6,4	1,75	4,41	0,92	2,69
172	86	F	ja	0,13	9,28	5,20	4,08	44,0	nb	nb	nb	nb	nb
173	88	F	ja	0,40	23,07	15,9	7,14	30,9	nb	nb	nb	nb	nb
174	89	F	ja	0,89	12,63	6,28	6,35	50,3	nb	nb	nb	nb	nb
175	91	F	ja	0,26	22,81	13,4	9,45	41,4	nb	nb	nb	nb	nb
176	91	F	ja	0,22	11,88	5,76	6,12	51,5	nb	nb	nb	nb	nb
177	91	F	ja	0,16	24,11	14,9	9,23	38,3	nb	nb	nb	nb	nb
178	92	F	ja	0,23	26,01	16,9	9,15	35,2	nb	nb	nb	nb	nb
179	92	M	-	0,23	15,45	14,5	0,92	6,0	nb	nb	nb	nb	nb
180	95	F	ja	0,56	2,75	2,32	0,43	15,6	nb	nb	nb	nb	nb
Fehlende Daten (N)				7	6	3	3	6	111	112	112	112	112

Tabelle 42: Messergebnisse der OP-Patienten

Probe	Alter (J)	Geschlecht	Menopause	Vitamin K ng/ml	OC <sub>ges</sub> ng/ml	OC ng/ml	uc OC ng/ml	ucOC %	Vitamin D ng/ml	TG mmol/L	Chol. mmol/L	HDL mmol/L	LDL mmol/L
1	20	M	-	0,04	na	13,4	na	na	12,8	0,61	2,86	0,53	2,05
2	22	F	nein	0,69	3,10	2,48	0,62	19,3	27,9	0,56	4,17	1,56	2,36
3	25	F	nein	0,71	1,00	0,57	0,41	40,0	na	2,52	5,76	2,11	2,50
4	27	M	-	0,60	3,80	1,24	2,58	68,4	12,9	2,51	4,33	0,98	2,21
5	29	M	-	0,54	9,50	5,20	4,30	45,2	41,1	0,43	4,22	1,10	2,92
6	32	F	nein	0,54	2,90	1,35	1,48	51,7	11,9	0,54	6,41	1,53	4,63
7	33	M	-	0,54	6,80	3,50	3,30	48,5	16,8	2,69	6,62	1,08	4,32
8	34	F	nein	BLD	1,70	1,32	,40	23,3	67,1	1,23	5,30	1,26	0,61
9	35	M	-	1,22	8,20	4,17	3,99	48,7	17,4	2,24	6,73	1,47	4,24
10	37	M	-	1,60	1,60	1,03	0,57	37,5	14,6	3,15	4,97	0,97	2,57
11	37	F	nein	0,51	4,00	2,40	1,65	40,0	20,4	0,73	5,14	1,88	2,93
12	38	M	-	0,46	4,30	3,03	1,30	30,2	19,1	2,29	5,87	1,62	3,21
13	39	M	-	0,43	3,70	2,60	1,07	29,7	23,7	1,12	7,49	1,63	5,35
14	40	M	-	0,32	5,90	0,42	5,50	93,2	9,40	0,57	4,86	1,30	3,30
15	40	M	-	0,89	7,80	5,16	2,58	33,3	25,1	3,53	5,62	1,19	2,83
16	40	F	nein	0,57	5,20	0,70	4,50	86,5	34,6	1,58	5,14	1,38	3,04
17	41	M	-	0,43	2,90	1,61	1,30	44,8	14,7	1,13	6,43	0,88	5,04
18	41	F	nein	0,12	4,80	3,90	0,90	18,7	18,3	0,44	4,27	1,43	2,64
19	41	F	nein	0,52	4,70	2,28	2,40	51,0	20,2	0,71	5,81	2,89	2,60
20	42	F	nein	0,53	3,30	1,90	1,40	42,4	20,9	0,50	3,99	1,76	2,00
21	43	M	-	0,25	3,00	1,51	1,50	50,0	24,8	1,03	6,47	1,53	4,47
22	43	F	nein	0,41	7,20	3,40	3,80	52,7	na	1,24	5,93	1,58	3,79
23	44	M	-	0,21	3,80	2,50	1,30	34,2	48,3	1,84	5,96	1,35	3,77
24	44	M	-	0,58	4,30	3,20	1,10	25,8	19,0	2,00	7,29	0,87	5,51
25	44	F	nein	BLD	5,60	2,60	3,00	53,5	42,8	1,20	5,90	2,37	2,98
26	44	F	nein	0,57	3,00	1,95	0,95	33,3	20,1	2,41	4,38	0,96	3,32
27	45	M	-	0,42	5,60	2,87	2,65	48,1	23,2	4,22	4,09	1,35	0,82
28	45	F	nein	0,01	na	na	5,05	na	11,5	1,30	4,00	0,56	2,85
29	45	F	nein	0,12	9,00	5,10	3,90	43,3	20,8	0,81	4,54	1,53	2,64
30	46	M	-	0,18	1,40	0,58	0,80	57,1	18,6	2,84	3,68	1,43	0,96
31	46	F	nein	0,29	1,50	0,58	0,85	60,0	20,6	0,75	4,76	1,37	3,05
32	47	F	nein	0,87	5,00	4,28	0,70	14,0	12,6	0,40	5,75	1,60	3,97
33	48	M	-	0,34	3,00	1,20	1,80	60,0	41,1	1,15	6,03	1,54	3,97
34	48	M	-	0,41	2,50	0,73	1,80	72,0	28,9	1,03	4,88	1,56	2,85
35	49	M	-	0,91	5,50	0,45	5,10	92,7	22,4	3,27	5,56	1,66	2,41
36	49	F	nein	0,10	3,00	0,99	2,00	66,6	17,2	0,84	5,43	0,87	4,18
37	50	M	-	1,82	6,30	1,66	4,60	73,0	37,2	2,91	7,72	1,40	5,00
38	50	M	-	0,55	3,90	2,40	1,50	38,4	15,7	0,90	4,49	1,33	2,75
39	50	M	-	0,63	5,90	3,10	2,80	47,4	14,8	1,15	5,30	1,18	3,60
40	52	M	-	0,52	2,40	0,90	1,45	62,5	14,2	5,33	5,41	1,16	1,83
41	52	M	-	0,96	4,70	1,65	2,97	63,8	34,3	1,40	4,50	1,05	2,81
42	52	M	-	BLD	5,60	3,50	2,11	37,5	32,0	2,57	5,69	1,17	3,35
43	52	M	-	BLD	5,70	2,40	3,30	57,8	26,7	0,81	4,12	1,19	2,56
44	52	F	ja	BLD	2,40	2,00	0,40	16,6	14,3	0,72	7,70	2,60	4,77
45	52	F	ja	1,04	4,20	2,90	1,30	30,9	14,6	1,09	6,00	1,85	3,65
46	53	M	-	0,33	7,70	5,70	2,00	25,9	25,9	2,26	6,19	1,23	3,93
47	53	F	ja	0,35	6,30	2,24	4,10	65,0	18,2	1,22	5,15	1,68	2,92
48	54	M	-	0,40	3,30	2,70	0,60	18,1	28,3	1,92	6,29	1,23	4,19
49	54	M	-	0,40	1,50	0,46	1,00	66,6	27,3	3,73	5,73	1,04	2,99
50	54	F	ja	0,37	5,60	3,50	2,10	37,5	6,80	1,26	5,73	1,34	3,82
51	54	F	ja	0,28	5,20	2,84	2,36	46,1	32,0	0,75	4,04	0,99	2,71
52	54	F	ja	0,52	5,50	4,71	0,76	14,5	17,9	0,87	6,08	1,45	4,23
53	54	F	ja	1,52	8,50	5,93	2,57	30,5	24,6	1,01	5,80	1,62	3,72
54	55	M	-	0,99	8,40	6,26	2,09	25,0	18,7	4,57	5,67	0,91	2,68
55	55	F	ja	0,43	3,60	1,90	1,70	47,2	8,70	5,28	4,01	0,90	0,71
56	55	F	ja	0,06	10,6	6,50	4,08	38,6	19,2	1,41	7,73	1,76	5,33
57	56	F	ja	0,27	3,70	2,40	1,28	35,1	34,2	1,01	6,74	2,30	3,98
58	56	F	ja	0,48	2,30	1,60	0,70	30,4	19,3	0,64	4,93	2,06	2,58
59	57	M	-	0,42	6,70	3,10	3,60	53,7	25,1	1,18	5,93	1,64	3,75
60	57	F	ja	BLD	4,00	2,40	1,63	40,0	17,5	0,80	4,41	1,21	2,84
61	57	F	ja	0,96	8,20	3,40	4,80	58,5	33,1	0,78	6,14	1,78	4,01
62	58	M	-	0,82	8,20	4,69	3,50	42,6	26,7	1,96	6,77	1,29	4,59
63	58	F	ja	0,45	2,90	2,37	0,50	17,2	17,7	2,13	7,89	1,37	5,55
64	58	F	ja	0,69	2,20	2,00	0,16	9,09	26,2	1,25	4,96	1,30	3,09
65	58	F	ja	0,25	6,10	2,90	3,20	52,4	61,3	1,08	5,15	1,61	3,05

## 14. Anhang

Probe	Alter (J)	Geschlecht	Menopause	Vitamin K ng/ml	OC <sub>ges</sub> ng/ml	OC ng/ml	uc OC ng/ml	ucOC %	Vitamin D ng/ml	TG mmol/L	Chol. mmol/L	HDL mmol/L	LDL mmol/L
66	58	F	ja	1,46	5,00	1,70	3,30	66,0	36,4	0,40	5,75	1,60	3,97
67	58	F	ja	0,67	5,90	4,50	1,43	23,7	37,6	0,67	5,61	1,76	3,55
68	59	M	-	BLD	3,30	0,94	2,40	72,7	18,1	0,89	6,88	1,32	5,16
69	59	M	-	0,37	5,90	0,33	5,64	94,9	23,0	0,70	5,96	1,76	3,88
70	59	F	ja	0,26	3,50	2,40	1,09	31,4	13,4	1,09	5,68	1,33	3,85
71	59	F	ja	0,18	6,60	3,90	2,70	40,9	11,9	0,63	5,63	1,83	3,51
72	59	F	ja	0,22	7,80	6,31	1,50	19,2	25,9	1,10	4,44	1,50	2,44
73	60	M	-	0,28	3,40	1,90	1,50	44,2	18,8	0,70	5,86	1,80	3,74
74	60	M	-	0,37	6,90	2,00	4,90	71,0	24,5	1,48	4,32	1,27	2,38
75	60	M	-	0,18	3,60	0,86	2,65	75,0	30,8	1,93	6,07	1,49	3,70
76	60	M	-	0,33	4,80	3,74	1,10	22,9	30,3	1,17	6,40	1,09	4,78
77	60	M	-	0,44	5,30	2,50	2,80	52,8	27,2	0,60	6,92	1,57	5,08
78	60	M	-	BLD	5,00	2,65	2,37	48,0	16,5	0,55	3,03	0,87	1,91
79	60	F	ja	0,94	1,90	1,80	0,10	5,26	32,8	0,73	4,83	1,93	2,57
80	61	M	-	0,34	5,40	3,20	2,20	40,7	42,8	1,60	6,22	1,10	4,39
81	61	M	-	0,51	1,50	1,20	0,30	20,0	30,8	1,71	7,22	1,77	4,67
82	61	M	-	BLD	na	9,70	na	na	15,3	1,54	5,87	1,50	3,67
83	61	M	-	0,19	3,10	0,90	2,20	70,9	14,7	1,34	5,82	1,85	3,36
84	62	M	-	0,32	8,30	0,50	7,83	93,9	23,2	0,60	5,23	1,96	3,00
85	62	M	-	0,37	2,70	0,84	1,89	70,3	41,7	1,08	6,09	1,88	3,72
86	62	F	ja	0,19	4,80	2,30	2,50	52,0	9,40	2,22	7,25	1,15	5,09
87	62	F	ja	0,54	0,60	0,33	0,31	50,0	18,7	,92	4,07	1,29	2,36
88	62	F	ja	BLD	7,30	4,75	2,48	34,2	12,3	2,47	5,21	1,26	2,83
89	63	F	ja	0,21	2,20	1,60	0,60	27,2	27,6	0,40	3,93	1,69	2,06
90	63	F	ja	0,24	na	na	0,47	na	26,6	1,28	4,01	2,29	1,14
91	63	F	ja	0,59	3,20	1,40	1,80	56,2	16,2	0,97	7,04	1,84	4,76
92	63	F	ja	1,91	10,2	4,43	5,85	56,8	35,4	2,67	7,65	1,32	5,03
93	63	F	ja	0,26	12,1	5,26	6,80	56,2	18,9	1,33	6,91	1,73	4,58
94	64	M	-	BLD	2,10	1,39	0,67	33,3	19,2	1,60	6,22	1,10	4,39
95	64	M	-	0,58	5,40	3,60	1,80	33,3	72,9	1,09	5,48	1,39	3,59
96	64	F	ja	0,44	4,90	2,44	2,51	51,0	24,5	1,31	5,41	1,58	3,23
97	64	F	ja	0,29	5,30	2,70	2,60	49,0	34,0	1,58	5,86	1,30	3,84
98	64	F	ja	0,63	8,00	4,80	3,20	40,0	32,1	1,27	5,71	1,65	3,48
99	65	M	-	0,30	1,90	0,56	1,33	68,4	18,2	2,49	6,07	1,84	3,10
100	65	M	-	0,26	7,40	3,79	3,60	48,6	22,0	0,89	5,67	1,35	3,92
101	65	F	ja	BLD	2,70	2,30	0,40	14,8	37,8	0,59	9,18	2,57	6,34
102	65	F	ja	BLD	3,70	0,31	3,41	91,8	20,9	2,92	5,88	1,23	3,32
103	65	F	ja	0,35	8,10	4,27	3,80	46,9	25,3	,81	8,12	3,05	4,70
104	66	M	-	0,55	5,20	4,50	0,70	13,6	18,7	2,78	4,70	0,68	2,76
105	66	F	ja	0,13	5,40	1,90	3,50	64,8	10,7	0,80	5,47	1,62	3,49
106	66	F	ja	0,66	7,20	3,50	3,70	51,3	42,7	1,16	4,02	1,37	2,12
107	67	M	-	1,31	3,20	2,60	0,60	18,7	37,3	0,89	6,88	1,32	5,16
108	67	M	-	0,07	8,30	2,33	6,01	72,2	15,1	0,58	4,31	1,31	2,74
109	67	F	ja	1,17	1,70	1,50	0,20	11,7	11,3	1,69	7,16	2,58	3,81
110	67	F	ja	1,63	10,6	4,90	5,70	53,7	24,3	1,54	6,16	1,39	4,07
111	67	F	ja	0,17	5,90	2,20	3,70	62,7	32,3	2,44	5,73	1,20	3,42
112	67	F	ja	0,32	3,00	2,08	0,87	30,0	na	0,63	5,70	1,68	3,73
113	67	F	ja	BLD	5,40	4,79	0,56	11,1	7,8	1,14	4,06	0,82	2,72
114	67	F	ja	0,43	na	3,80	na	na	13,5	na	na	na	na
115	68	M	-	0,05	3,80	1,63	2,20	57,8	21,8	1,11	5,90	1,14	4,26
116	68	F	ja	0,48	6,40	3,30	3,10	48,4	19,0	2,42	7,73	0,91	5,72
117	68	F	ja	0,63	3,40	2,30	1,10	32,3	18,5	2,20	5,53	1,00	3,53
118	68	F	ja	0,30	6,90	3,10	3,80	55,0	17,1	0,89	4,66	1,34	2,92
119	68	F	ja	0,65	5,50	2,33	3,24	58,1	22,4	1,00	6,66	2,12	4,09
120	69	F	ja	0,27	6,00	1,48	4,51	75,0	12,0	2,74	5,61	0,80	3,56
121	69	F	ja	0,42	6,20	3,69	2,50	40,3	20,1	1,23	5,31	1,28	3,47
122	71	F	ja	0,25	6,60	5,40	1,20	18,1	10,1	1,02	5,67	1,29	3,92
123	71	F	ja	0,53	12,8	5,80	6,98	54,2	39,0	0,72	5,44	1,55	3,56
124	71	F	ja	0,79	14,3	13,3	0,94	6,29	14,1	1,72	4,78	0,65	3,35
125	72	F	ja	1,25	13,3	10,0	3,16	24,0	9,10	2,45	5,44	1,09	3,24
126	74	F	ja	0,63	8,60	4,35	4,29	50,0	24,5	3,54	7,01	1,12	4,28
127	75	F	ja	0,42	4,80	2,20	2,60	54,1	24,9	0,76	5,46	1,60	3,51
128	75	F	ja	0,27	3,50	2,60	0,90	25,7	16,4	1,41	5,95	1,34	3,97
Fehlende Daten				14	5	2	3	5	2	1	1	1	1

Fortsetzung Tabelle 42: Fortsetzung der Messergebnisse der OP-Patienten

Probe	APH $\mu\text{mol/s}^{\circ}\text{L}$	BMD <sub>L</sub> gms/cm <sup>2</sup>	BMD <sub>N</sub> gms/cm <sup>2</sup>	BMD <sub>T</sub> gms/cm <sup>2</sup>	OS/BS %	Ob.S/BS %	ES/BS %	Oc.S/BS %	MS/BS %	MAR $\mu\text{m}^2/\text{d}$	BFR $\mu\text{m}/\text{a}$	Diagnose
1	2,82	0,69	na	na	20,6	14,0	30,8	6,50	6,55	0,91	5,96	HTO
2	0,77	0,78	0,61	0,52	10,4	8,8	9,60	0,80	2,58	na	na	ZEK
3	na	0,81	0,62	0,51	0,40	0,00	26,3	0,40	na	na	na	LTO
4	1,55	0,82	0,80	0,68	9,30	4,70	8,20	0,70	2,98	0,21	0,62	NTO
5	1,93	0,74	0,64	0,54	18,2	10,6	16,7	5,70	9,69	0,60	5,80	HTO
6	1,86	na	na	na	20,5	10,7	13,1	2,90	20,4	0,40	8,16	HTO
7	na	0,80	1,09	0,73	18,2	9,6	16,3	4,80	8,47	0,44	3,72	HTO
8	1,50	0,84	0,75	0,66	3,20	1,70	3,40	1,00	3,59	0,86	3,08	HTO
9	1,57	0,70	0,63	0,55	8,30	0,80	8,30	3,10	7,77	1,29	10,0	HTO
10	2,24	na	na	na	3,30	1,50	6,30	0,60	2,86	1,00	2,86	LTO
11	1,88	na	na	na	10,7	5,00	17,8	9,30	2,50	na	na	HTO
12	1,60	na	na	na	5,00	1,20	4,60	0,00	10,1	0,69	6,97	LTO
13	1,53	0,89	0,64	0,61	7,10	3,90	10,5	0,50	2,00	0,62	1,24	ZEK
14	1,82	0,80	0,84	0,62	10,4	5,50	7,50	2,6	9,43	0,62	5,84	HTO
15	1,54	0,81	0,76	0,66	8,70	4,50	4,70	0,20	3,71	0,79	2,93	ZEK
16	1,45	0,72	0,66	0,53	17,1	8,50	6,30	0,00	9,46	0,60	5,67	NTO
17	1,75	0,82	0,64	0,61	12,1	5,70	14,5	5,70	4,95	0,73	3,61	HTO
18	1,49	0,72	0,57	0,53	5,90	4,80	5,10	0,80	2,72	1,14	3,10	ZEK
19	1,35	0,77	0,67	0,56	12,8	11,4	18,0	5,70	11,6	0,85	9,86	ZEK
20	0,78	0,88	0,67	0,66	3,80	0,60	12,2	0,00	0,51	0,00	na	LTO
21	1,63	na	na	na	0,70	0,20	6,50	0,00	4,61	0,56	2,58	LTO
22	na	0,73	0,65	0,59	9,50	0,80	5,60	1,60	4,10	1,30	5,33	LTO
23	1,91	0,80	0,77	0,67	3,40	0,90	7,80	0,90	1,25	1,33	1,66	LTO
24	0,74	1,14	0,86	0,71	3,30	1,30	8,00	0,00	2,00	0,90	1,80	LTO
25	1,49	na	na	na	4,90	4,30	10,6	0,90	2,42	0,49	1,18	LTO
26	2,20	na	0,67	0,63	5,50	5,10	13,0	2,0	2,71	0,87	2,36	HTO
27	2,09	na	na	na	8,30	4,00	8,30	2,0	3,78	0,66	2,49	HTO
28	1,25	0,81	0,63	0,48	4,30	1,40	11,6	0,70	4,66	0,84	3,91	ZEK
29	2,42	0,66	0,59	0,46	7,90	6,90	9,2	0,70	7,02	0,70	4,90	ZEK
30	0,61	0,65	0,60	0,53	2,20	0,60	11,0	0,00	3,72	0,41	1,52	LTO
31	1,88	0,72	0,58	0,53	0,00	0,00	11,9	4,40	na	na	na	ZEK
32	1,81	na	na	na	7,00	1,40	7,00	1,40	5,32	0,77	4,09	NTO
33	1,29	na	0,85	0,67	20,1	6,30	10,8	1,60	7,81	0,77	6,01	ZEK
34	2,12	0,86	0,79	0,71	6,8	0,60	4,30	0,00	5,66	0,79	4,47	ZEK
35	1,33	0,68	0,58	0,53	14,9	5,10	6,50	1,40	11,9	0,52	6,19	ZEK
36	1,14	na	na	na	13,7	4,50	11,3	0,50	7,96	0,97	7,72	NTO
37	1,49	na	na	na	7,20	0,90	7,70	0,90	3,18	0,45	1,40	LTO
38	1,80	na	na	na	9,20	6,90	13,1	6,70	4,79	0,77	3,68	HTO
39	2,42	0,85	0,70	0,63	16,3	7,50	11,7	1,30	7,66	0,60	4,59	ZEK
40	1,84	na	na	na	3,30	1,00	4,00	0,00	2,02	0,80	1,60	LTO
41	1,85	0,80	0,71	0,69	7,50	1,10	16,4	0,60	0,53	0,00	na	LTO
42	1,77	na	1,16	1,03	5,00	1,10	14,1	1,70	1,55	0,86	1,33	ZEK
43	2,16	0,78	0,71	0,66	6,60	4,70	7,30	1,10	2,53	0,69	1,74	NTO
44	1,66	0,66	0,68	0,50	12,5	0,00	11,4	0,00	3,31	0,58	1,91	LTO
45	2,55	0,70	0,72	0,54	11,9	3,40	11,9	0,00	5,68	0,79	4,48	ZEK
46	1,51	na	na	na	20,9	4,60	13,2	2,20	9,91	0,75	7,43	HTO
47	1,90	na	na	na	2,70	0,00	3,30	0,00	na	0,00	na	LTO
48	2,01	0,55	0,57	0,50	6,60	2,20	12,2	4,40	6,61	0,69	4,56	ZEK
49	3,46	0,91	0,73	0,68	7,50	0,70	14,2	5,20	4,41	0,86	3,79	ZEK
50	1,94	0,68	0,66	0,53	7,60	3,60	12,0	2,30	2,43	0,70	1,70	HTO
51	1,50	0,89	0,63	0,35	0,00	8,00	na	2,20	4,53	0,52	2,36	ZEK
52	1,21	0,92	0,74	0,73	4,60	0,70	9,50	1,60	4,17	0,69	2,87	NTO
53	1,60	0,66	0,63	0,57	13,4	4,80	9,70	1,10	15,3	0,58	8,87	NTO
54	2,23	0,77	0,72	0,64	12,7	3,10	25,4	10,8	9,51	0,68	6,46	HTO
55	1,17	na	na	na	1,00	0,00	8,90	0,00	0,68	na	na	LTO
56	2,05	0,74	0,40	0,42	6,70	3,80	13,7	1,10	4,03	0,55	2,21	ZEK
57	0,97	na	na	na	9,10	1,40	10,5	0,30	5,34	0,88	4,70	LTO
58	2,06	0,69	0,60	0,57	15,5	11,2	10,2	0,30	17,2	0,89	15,3	ZEK
59	2,40	na	na	na	30,6	15,9	15,3	9,60	12,7	0,52	6,60	HTO
60	1,12	1,00	0,84	0,81	8,80	1,50	11,1	4,00	10,4	0,27	2,81	HTO
61	1,90	0,82	0,56	0,53	11,1	10,3	10,7	3,10	3,62	1,04	3,76	HTO
62	1,89	na	0,66	0,70	12,5	2,1	6,40	0,30	9,76	0,69	6,73	ZEK
63	2,88	na	na	na	3,40	0,00	5,50	0,00	0,00	na	na	LTO



## 14. Anhang

Probe	APH $\mu\text{mol/s}^{\circ}\text{L}$	BMD <sub>L</sub> gms/cm <sup>2</sup>	BMD <sub>N</sub> gms/cm <sup>2</sup>	BMD <sub>T</sub> gms/cm <sup>2</sup>	OS/BS %	Ob.S/BS %	ES/BS %	Oc.S/BS %	MS/BS %	MAR $\mu\text{m}^2/\text{d}$	BFR $\mu\text{m}/\text{a}$	Diagnose
64	2,28	na	0,70	0,67	2,20	0,00	9,60	0,00	na	na	na	LTO
65	2,47	na	na	na	9,70	5,60	11,3	0,80	11,9	0,42	4,99	ZEK
66	1,57	na	na	na	9,80	6,90	3,50	1,60	17,8	0,40	7,12	ZEK
67	1,42	0,52	0,60	0,56	12,4	5,60	11,6	2,10	6,79	0,97	6,58	NTO
68	0,95	0,66	0,62	0,56	6,30	0,60	5,10	1,30	2,05	0,67	1,37	LTO
69	1,20	na	na	na	3,20	0,00	3,20	0,00	na	0,00	na	LTO
70	1,54	0,86	0,64	0,64	2,20	1,60	11,5	0,00	0,94	na	na	LTO
71	1,78	0,76	0,59	0,62	9,70	5,90	13,7	2,20	13,4	0,49	6,56	HTO
72	2,44	na	na	na	3,50	1,00	11,9	1,60	4,34	0,88	3,81	ZEK
73	1,48	na	0,66	0,66	5,00	3,10	9,10	3,80	3,28	1,08	3,54	HTO
74	1,74	na	na	na	14,3	3,30	11,3	4,60	6,59	0,61	4,01	HTO
75	1,06	na	na	na	8,70	3,00	10,7	1,30	2,93	0,65	1,90	ZEK
76	1,36	0,70	0,60	0,54	4,60	3,20	2,80	0,00	2,99	0,74	2,21	ZEK
77	1,39	0,73	0,74	0,58	1,70	0,00	11,4	1,70	1,23	0,64	0,78	ZEK
78	2,14	0,69	0,50	0,44	9,90	7,80	4,40	1,70	11,8	0,70	8,26	NTO
79	0,49	na	na	na	1,70	0,00	7,20	0,70	na	na	na	LTO
80	1,89	0,86	0,76	0,68	6,10	0,00	3,70	0,00	0,00	na	na	LTO
81	1,23	0,71	0,74	0,68	14,1	0,50	12,5	0,00	1,48	0,33	,48	LTO
82	2,15	0,66	0,57	0,49	12,7	3,40	15,1	1,70	4,57	1,10	5,03	ZEK
83	2,21	0,55	0,67	0,56	12,2	2,80	7,90	1,60	0,51	1,80	0,92	NTO
84	1,91	0,81	0,69	0,58	4,50	2,40	4,10	1,10	6,28	0,51	3,20	LTO
85	1,52	na	na	na	10,1	7,30	11,6	0,50	3,53	0,81	2,85	ZEK
86	2,19	0,73	0,67	0,67	8,20	0,00	10,2	0,00	1,83	1,17	2,14	LTO
87	1,99	0,64	0,52	0,39	8,40	1,90	6,80	1,60	7,27	0,62	4,50	LTO
88	2,61	0,84	0,79	0,60	1,90	0,00	8,80	3,10	3,24	1,10	3,56	ZEK
89	1,11	0,85	0,55	0,59	5,10	0,00	5,10	0,00	na	na	na	LTO
90	0,48	na	na	na	7,00	2,20	10,7	0,00	3,21	1,30	4,17	LTO
91	0,91	0,96	0,80	0,73	1,60	1,10	10,4	0,50	2,39	0,78	1,86	LTO
92	2,32	na	na	na	3,40	2,20	16,0	3,10	6,38	0,80	5,10	HTO
93	1,19	0,87	0,72	0,58	8,50	4,90	22,0	1,20	4,11	0,74	3,04	ZEK
94	2,00	na	na	na	2,60	0,00	2,60	0,00	na	0,00	na	LTO
95	1,66	0,77	0,58	0,54	1,20	0,00	9,60	0,00	na	0,00	na	LTO
96	2,19	0,76	0,54	0,51	2,40	1,80	21,8	3,90	3,59	0,72	2,58	HTO
97	2,88	0,59	0,48	0,51	10,0	1,20	8,80	3,50	6,56	1,10	7,20	ZEK
98	2,82	0,75	0,77	0,64	8,00	1,90	20,5	5,30	5,07	0,62	3,14	NTO
99	2,97	0,75	0,73	0,67	36,8	5,40	14,3	5,00	2,97	0,86	2,55	HTO
100	1,52	1,07	0,83	0,78	23,3	6,30	8,00	0,00	5,86	1,33	7,79	ZEK
101	1,53	0,76	0,53	0,44	0,70	0,00	10,1	0,00	1,23	0,98	1,20	LTO
102	1,92	0,71	0,71	0,73	8,30	3,90	11,8	0,00	3,63	,62	2,25	ZEK
103	1,80	0,67	0,80	0,63	4,90	1,30	9,90	1,30	8,82	,88	7,76	NTO
104	1,73	0,71	0,60	0,59	8,10	2,60	7,90	2,60	4,23	1,28	5,41	ZEK
105	1,62	na	na	na	9,20	0,00	1,60	0,00	3,15	1,14	3,59	LTO
106	2,80	0,92	0,80	0,73	8,50	4,90	2,80	1,30	7,74	0,65	5,03	LTO
107	1,50	na	0,81	0,88	1,30	0,00	5,20	0,00	4,81	0,38	1,83	LTO
108	2,15	0,80	0,59	0,65	19,6	9,80	16,7	7,40	13,4	0,72	9,64	HTO
109	1,99	0,68	0,55	0,49	2,50	1,40	8,60	0,00	na	0,00	na	LTO
110	1,81	0,75	0,69	0,56	26,0	18,8	16,8	5,40	15,7	0,56	8,79	HTO
111	2,17	na	na	na	9,00	1,50	10,4	3,70	2,95	0,60	1,77	ZEK
112	0,00	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	ZEK
113	2,30	0,64	0,36	0,24	2,80	0,00	9,00	2,08	na	0,00	na	NTO
114	2,37	0,73	0,55	0,48	13,2	1,20	3,50	1,50	2,58	0,79	2,04	NTO
115	1,40	0,80	0,40	0,41	6,80	1,70	3,90	0,00	2,93	1,10	3,22	LTO
116	2,22	na	0,62	0,66	5,20	1,00	4,90	0,00	6,61	0,71	4,69	LTO
117	1,44	0,41	0,50	0,44	7,60	0,40	13,4	1,10	na	na	na	LTO
118	1,94	0,65	0,69	0,51	17,7	12,0	7,50	4,20	11,1	0,63	6,99	HTO
119	2,74	0,86	0,61	0,62	7,50	5,60	9,50	4,00	5,78	0,66	3,81	HTO
120	1,42	0,52	0,61	0,49	8,60	3,40	12,2	0,60	10,9	0,78	8,50	HTO
121	1,47	0,72	0,72	0,67	6,50	2,20	11,2	5,00	3,19	0,68	2,17	ZEK
122	2,21	0,59	0,50	0,49	21,8	3,00	10,4	0,60	18,3	1,11	20,3	ZEK
123	3,22	0,48	0,50	0,41	12,7	8,80	22,1	20,3	10,9	0,53	5,77	ZEK
124	2,67	0,72	0,55	0,40	9,70	5,70	19,4	1,20	8,17	0,73	5,96	NTO
125	2,43	0,71	0,49	0,43	10,3	2,10	12,0	3,80	15,5	0,72	11,2	ZEK
126	0,16	0,83	0,69	0,57	4,80	0,70	2,60	0,00	7,53	0,48	3,61	LTO
127	0,93	na	0,59	0,54	1,40	0,00	8,50	0,00	na	0,00	na	LTO
128	2,65	na	na	na	2,80	0,80	4,40	0,80	1,11	0,73	0,81	NTO
<b>Fehlende Daten</b>	<b>3</b>	<b>42</b>	<b>34</b>	<b>34</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>14</b>	<b>13</b>	<b>22</b>	<b>0</b>

Tabelle 43: Messergebnisse der ROP-Patienten

Probe	Alter (J)	Geschlecht	Vitamin K ng/ml	OC <sub>ges</sub> ng/ml	OC ng/ml	uc OC ng/ml	ucOC%	Vitamin D ng/ml	1,25-OH-D pg/ml	APH µmol/s*L	PTH ng/L	Ca mmol/L	P mmol/L	Protein <sub>ges</sub> g/L	Albumin %
1	27	M	1,15	10,8	2,80	8,00	74,4	21,8	9,80	na	99	2,26	2,05	62,3	61,6
2	27	M	1,18	39,5	24,2	15,3	38,8	31,0	2,00	1,68	281	2,28	2,52	58,1	61,9
3	32	M	0,83	25,2	17,3	8,00	31,6	28,0	na	na	208	2,43	1,55	62,3	38,4
4	33	M	1,07	8,4	0,50	7,90	94,2	47,6	na	2,36	46	2,41	3,82	66,7	64,5
5	34	M	0,35	25,6	17,7	8,00	31,1	12,1	16,5	2,57	728	1,85	2,12	82,1	62,5
6	34	M	0,74	33,0	17,6	15,5	46,8	13,5	6,70	3,04	na	2,18	na	58,5	na
7	34	F	0,61	31,8	16,9	15,0	47,0	24,5	21,3	7,43	na	2,75	1,83	83,1	51,6
8	34	M	1,18	31,3	16,7	14,5	46,5	36,0	na	na	na	2,47	1,65	68,4	na
9	35	F	0,62	21,5	17,0	4,50	20,9	6,00	na	na	649	2,34	1,24	58,7	na
10	36	M	BLD	na	na	na	na	8,20	14,5	2,11	31	2,55	1,30	56,3	na
11	37	M	0,66	24,9	11,3	13,6	54,6	14,2	15,5	2,52	407	2,07	1,82	65,4	na
12	38	M	0,99	26,8	12,1	14,8	55,0	29,3	6,00	na	129	2,17	2,20	72,0	39,0
13	40	M	0,97	20,5	12,7	7,80	38,1	11,1	5,60	na	975	2,40	3,81	72,1	60,9
14	41	M	0,95	51,4	28,5	23,0	44,7	29,8	12,5	na	316	1,88	1,90	69,4	36,9
15	42	M	0,91	36,3	22,0	14,3	39,3	32,4	na	1,36	238	2,20	1,92	58,0	na
16	42	M	0,42	57,8	16,5	41,3	71,5	39,2	19,1	2,25	101	1,90	3,40	72,9	62,0
17	43	M	0,55	59,8	17,3	42,5	71,1	6,20	na	3,77	138	2,52	2,84	80,5	59,0
18	44	M	0,67	30,7	16,5	14,2	46,3	32,6	na	na	58	2,31	3,45	80,6	62,6
19	45	M	0,62	14,1	0,40	13,7	97,2	2,60	7,00	na	576	2,35	1,73	64,0	39,1
20	46	M	0,59	30,5	16,2	14,3	47,0	7,10	6,70	1,85	133	2,35	1,70	60,1	63,2
21	46	M	1,31	8,30	0,60	7,70	92,9	18,9	10,3	na	312	2,52	1,21	70,6	34,4
22	47	M	0,46	25,0	17,1	8,00	31,8	36,1	45,0	1,78	287	2,59	1,37	71,1	na
23	47	F	0,63	57,6	16,3	41,3	71,7	7,80	4,90	2,17	302	2,11	2,54	46,6	na
24	51	M	BLD	21,9	15,5	6,30	29,0	19,4	20,4	3,46	50	2,60	2,09	70,0	na
25	52	M	0,34	15,8	9,40	6,40	40,3	8,90	na	na	180	2,00	1,55	68,4	57,8
26	53	M	0,42	31,9	16,6	15,3	47,9	8,9	na	2,51	139	2,33	4,12	70,4	32,9
27	55	M	0,70	31,2	16,2	15,0	48,0	55,7	na	na	284	2,06	2,10	64,2	na
28	57	F	BLD	31,0	16,7	14,2	46,0	29,9	41,1	10,20	284	2,80	1,00	67,9	44,9
29	57	M	1,37	23,4	17,2	6,20	26,3	9,50	na	na	710	2,52	2,90	69,2	57,0
30	58	F	0,46	na	7,50	na	na	6,40	2,00	2,66	22	2,24	2,62	63,8	48,2
31	58	F	1,07	45,3	15,5	29,9	65,9	31,7	10,0	2,09	71	2,70	1,50	82,0	39,0
32	59	M	0,57	54,6	16,6	38,0	69,6	27,0	13,4	na	249	1,97	1,86	78,0	47,0
33	59	M	1,41	na	na	na	na	50,6	11,5	1,05	192	2,20	2,22	70,3	na
34	60	M	0,76	22,5	16,3	6,20	27,4	33,3	7,90	1,99	316	2,16	1,62	60,3	54,9
35	60	M	0,58	32,3	16,9	15,3	47,4	56,6	9,60	2,97	351	2,60	,93	74,3	na
36	60	F	0,87	60,0	17,0	43,0	71,6	13,5	2,00	2,14	252	1,76	1,84	54,1	na
37	61	M	0,36	20,4	13,1	7,30	35,8	21,5	8,00	5,35	307	1,96	1,92	62,0	na
38	64	M	0,94	31,7	17,0	14,7	46,4	33,8	16,5	2,91	112	2,45	2,92	65,3	65,6
39	65	F	BLD	na	12,7	na	na	5,40	3,0	4,16	112	2,46	1,45	58,0	49,2
40	69	F	0,53	24,4	16,8	7,60	31,3	12,9	9,4	1,12	270	2,05	2,80	57,8	66,7
41	70	M	0,54	na	na	13,4	na	9,10	na	3,15	180	2,10	1,90	68,0	na
42	70	M	0,48	28,2	20,2	8,00	28,2	5,20	5,70	3,26	306	2,12	1,60	63,1	na
43	71	F	0,57	13,3	5,70	7,60	57,5	8,00	na	na	na	2,53	1,71	65,1	na
44	72	M	0,58	22,3	14,9	7,30	33,0	33,0	na	1,50	131	2,34	2,44	63,2	na
45	72	F	0,55	25,3	17,3	8,00	31,7	12,7	5,50	1,85	342	2,09	1,73	55,0	na
46	77	F	0,44	29,0	14,6	14,4	49,7	19,2	na	1,65	130	1,99	2,37	60,6	23,4
47	78	F	0,57	38,9	16,5	22,4	57,7	14,3	25,7	4,69	824	2,39	0,94	69,3	57,6
Fehlende Daten (N)			5	9	4	8	9	1	22	24	7	0	4	3	31

Fortsetzung Tabelle 43: Fortsetzung der Messergebnisse der ROP-Patienten

Probe	Krea <sub>s</sub> µmol/L	Krea <sub>u</sub> µmol/L	Pyridinolin nmol/mmol Krea	Deoxy-pyridinolin nmol/mmol Krea	BMD <sub>L</sub> gms/cm <sup>2</sup>	BMD <sub>N</sub> gms/cm <sup>2</sup>	BMD <sub>T</sub> gms/cm <sup>2</sup>	OS/BS %	Ob.S/BS %	ES/BS %	Oc.S/BS %	MS/BS %	MAR µm <sup>2</sup> /d	BFR µm/a	Diagnose Niere	Dialysedauer (Monate)
1	654	5,30	na	na	0,77	0,70	0,67	27,7	17,3	15,3	2,70	20,5	0,49	10,0	TNI	1
2	1001	7,90	68,6	29,6	1,08	0,86	0,70	10,5	8,10	10,5	4,70	9,56	1,67	15,9	TNI	3
3	850	6,90	na	na	0,92	0,66	0,62	20,9	15,5	31,3	22,9	4,92	0,57	2,80	CNi	-
4	1341	na	na	na	1,04	0,78	0,82	23,9	11,8	6,40	4,00	9,10	0,60	5,46	TNI	50
5	1150	5,00	87,2	18,8	0,77	0,96	0,90	21,3	6,00	19,6	14,7	19,0	1,45	27,6	TNI	1
6	822	8,70	57,1	17,5	0,94	0,80	0,67	27,7	2,10	21,1	8,10	2,63	0,45	1,18	TNI	2
7	602	na	na	na	na	na	na	42,1	28,2	20,5	12,1	53,7	1,55	83,3	TNI	67
8	1529	2,50	79,4	54,0	na	na	na	29,5	15,2	23,2	16,2	17,3	1,24	21,5	TNI	162
9	797	na	na	na	1,17	0,78	0,61	41,1	8,00	4,10	3,10	21,8	1,56	34,0	TNI	1
10	618	8,50	78,5	24,4	na	na	na	13,7	4,90	28,9	17,1	8,51	1,09	9,27	CNi	-
11	834	8,60	19,9	10,5	0,89	1,01	0,90	9,60	4,20	16,9	4,20	6,60	0,86	5,67	CNi	-
12	831	na	na	na	na	na	na	6,30	0,00	7,10	2,30	na	na	na	TNI	38
13	1068	2,20	na	na	na	na	na	36,2	3,40	13,2	4,80	15,0	1,27	19,1	TNI	32
14	523	6,00	na	na	0,73	0,87	0,82	45,2	26,8	15,0	10,8	9,60	0,83	7,96	CNi	-
15	560	3,80	na	na	na	na	na	13,0	2,80	4,00	1,20	na	na	na	CNi	-
16	857	12,4	123	38,7	0,77	0,63	0,58	29,0	18,5	32,3	22,2	16,3	1,82	29,7	TNI	-
17	789	na	na	na	0,85	0,73	0,59	19,2	11,0	22,7	17,2	na	na	na	TNI	35
18	965	na	na	na	0,72	0,77	0,60	13,4	7,90	14,1	6,90	8,85	0,68	6,00	TNI	23
19	878	1,90	na	na	0,72	0,77	0,60	28,5	13,3	14,3	10,1	6,17	0,53	3,30	TNI	18
20	na	4,50	27,7	22,0	1,13	0,79	0,67	5,00	1,90	9,80	5,20	2,98	1,31	3,90	CNi	-
21	621	6,40	50,4	14,2	0,72	0,79	0,63	21,6	7,60	10,7	3,40	na	na	na	CNi	-
22	668	7,20	31,1	7,80	1,19	0,99	0,84	12,7	4,60	13,6	7,10	12,6	1,37	17,3	CNi	-
23	850	6,80	57,0	20,7	na	na	na	11,4	4,00	28,6	12,3	5,31	1,04	5,52	CNi	-
24	668	4,10	na	na	1,08	0,95	0,78	8,00	5,30	17,4	8,30	1,80	1,27	2,28	CNi	-
25	333	na	na	na	0,97	0,69	0,65	45,8	18,0	26,4	23,9	25,4	1,26	32,1	CNi	-
26	807	na	na	na	1,10	0,81	0,68	32,1	8,30	14,1	12,2	8,00	0,75	6,00	TNI	15
27	505	5,80	37,9	17,2	0,92	0,81	0,64	24,3	6,40	11,8	5,90	10,4	1,13	11,7	CNi	-
28	99	10,8	312	150	0,90	0,73	0,49	31,3	19,6	25,0	14,3	40,3	1,11	44,7	CNi	-
29	936	na	na	na	na	na	na	28,5	17,3	9,40	4,30	50,2	1,85	92,9	TNI	29
30	477	2,70	162	28,9	1,00	0,64	0,54	3,70	2,00	19,7	7,50	1,62	1,61	2,60	CNi	-
31	341	na	na	na	na	na	na	4,70	1,60	12,5	2,90	8,90	1,40	12,4	CNi	-
32	462	na	na	na	na	na	na	26,6	14,8	17,7	11,3	25,1	1,19	29,9	CNi	-
33	830	3,10	70,8	17,3	na	na	na	14,4	3,30	9,60	2,70	3,43	2,04	6,99	TNI	3
34	696	na	na	na	na	na	na	13,9	2,50	5,60	0,50	1,94	0,70	1,35	CNi	-
35	319	3,40	109	65,2	0,92	0,81	0,61	35,0	24,2	20,8	19,1	13,9	1,15	15,9	CNi	-
36	578	4,30	na	na	0,88	0,78	0,62	19,2	6,80	23,6	9,40	8,02	8,02	64,3	CNi	-
37	560	2,90	na	na	1,01	0,93	0,78	7,30	3,10	50,2	14,2	na	na	na	CNi	-
38	911	4,60	na	na	na	na	na	19,7	5,70	7,00	3,70	na	na	na	TNI	34
39	526	3,50	104	27,6	na	na	na	12,1	5,60	23,2	13,0	1,54	1,29	1,98	CNi	-
40	880	6,00	52,4	15,5	0,55	0,69	0,29	3,80	0,80	12,3	4,60	1,05	na	na	CNi	-
41	332	3,30	74,7	19,3	1,17	0,78	0,77	16,5	3,40	10,0	4,30	7,11	0,59	4,19	CNi	-
42	442	9,20	61,0	20,1	0,81	0,76	0,74	20,3	5,60	18,3	12,7	5,23	na	na	CNi	-
43	443	3,70	210	95,8	0,93	0,55	0,56	29,0	5,00	14,3	8,60	2,09	1,34	2,80	CNi	-
44	772	5,30	44,7	21,3	1,12	0,82	0,68	9,50	1,70	9,70	4,60	na	na	na	CNi	-
45	584	4,40	41,5	24,6	0,15	0,92	0,62	14,2	3,10	8,90	1,40	3,49	1,13	3,94	CNi	-
46	439	4,90	96,8	47,7	0,92	0,74	0,64	2,70	0,00	17,0	6,30	3,49	1,31	4,57	CNi	-
47	346	3,80	199	60,9	0,37	0,33	0,34	15,6	2,80	22,3	5,00	0,62	0,93	0,57	CNi	-
<b>Fehlende Daten</b>	<b>0</b>	<b>18</b>	<b>30</b>	<b>30</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Tabelle 44: Messergebnisse der RA-Patienten

Probe	Alter (J)	Geschlecht	Vitamin K ng/ml	OC <sub>ges</sub> ng/ml	OC ng/ml	uc OC ng/ml	ucOC %	Pyridinolin nmol/mmol Krea	Deoxy- pyridinolin nmol/mmol Krea
1	20	F	1,06	3,92	3,07	0,85	21,68	74,4	12,5
2	31	F	1,05	2,56	0,56	2,00	78,13	73,2	10,6
3	34	F	0,35	6,65	2,70	3,95	59,40	186,7	28,1
4	35	F	0,08	6,39	3,36	3,03	47,42	45,0	8,12
5	45	F	0,23	1,53	0,93	0,60	39,22	nb	nb
6	45	M	0,25	13,0	5,75	7,25	55,77	56,9	12,0
7	45	F	0,70	8,49	2,11	6,38	75,15	128,6	21,2
8	46	F	1,24	2,08	0,63	1,45	69,71	82,7	12,0
9	48	M	0,31	2,84	1,53	1,31	46,13	nb	nb
10	49	F	0,23	1,05	0,82	0,23	21,90	245,0	26,7
11	49	F	0,11	7,23	3,62	3,61	49,93	nb	nb
12	50	F	0,26	2,47	1,89	0,58	23,48	154,0	23,6
13	51	F	0,71	3,64	2,97	0,67	18,41	90,9	13,0
14	53	F	0,75	9,41	9,09	0,32	3,40	27,6	8,00
15	53	F	0,42	5,84	3,89	1,95	33,39	184,1	29,5
16	54	F	0,81	10,3	3,56	6,78	65,57	100,6	21,8
17	56	M	0,30	3,82	2,22	1,60	41,88	76,3	11,8
18	57	F	0,55	2,60	2,04	0,56	21,54	254,0	19,3
19	57	F	0,24	8,43	5,61	2,82	33,45	192,3	33,13
20	58	F	0,66	4,28	3,52	0,76	17,76	76,2	11,7
21	59	F	0,56	2,87	2,23	0,64	22,30	49,1	9,80
22	60	M	0,25	3,38	2,50	0,88	26,04	125,5	16,4
23	60	F	0,85	2,02	1,17	0,85	42,08	nb	nb
24	61	F	0,91	3,34	2,82	0,52	15,57	nb	nb
25	61	F	0,06	2,46	1,99	0,47	19,11	58,2	8,30
26	61	F	0,18	8,54	4,44	4,10	48,01	106,7	22,0
27	62	F	0,17	5,00	3,46	1,54	30,80	41,0	7,60
28	62	F	0,24	2,20	0,85	1,35	61,36	63,4	12,23
29	63	F	0,81	10,0	8,08	1,92	19,20	87,3	17,9
30	63	F	0,63	5,34	4,24	1,10	20,60	76,4	21,1
31	63	F	0,45	3,65	2,81	0,84	23,01	62,9	9,70
32	63	F	0,15	1,44	0,95	0,49	34,03	46,1	7,50
33	63	M	0,18	8,32	4,90	3,42	41,11	222,6	25,5
34	63	M	0,94	9,15	0,85	8,30	90,71	131,9	22,4
35	64	F	0,25	10,3	2,55	7,72	75,17	58,9	11,8
36	65	F	1,15	na	0,81	na	na	28,5	7,20
37	65	F	0,25	2,36	1,81	0,55	23,31	281,2	27,0
38	66	M	0,18	8,90	4,84	4,06	45,62	106,7	15,3
39	66	F	0,10	6,93	3,59	3,34	48,20	191,53	13,0
40	66	F	0,81	6,57	0,42	6,15	93,61	81,1	14,7
41	67	F	0,47	5,40	5,20	0,20	3,70	nb	nb
42	67	F	0,31	3,92	2,66	1,26	32,14	102,9	16,5
43	67	F	0,79	4,81	2,63	2,18	45,32	51,38	12,0
44	67	F	0,36	1,35	0,54	0,81	60,00	31,3	6,20
45	68	M	0,43	4,14	2,67	1,47	35,51	78,8	9,00
46	69	M	0,36	5,60	5,18	0,42	7,50	nb	nb
47	69	F	1,07	4,00	3,49	0,51	12,75	50,4	6,70
48	69	F	0,84	1,64	1,43	0,21	12,80	44,2	14,6
49	70	F	0,24	14,8	10,0	4,75	32,14	125,6	31,8
50	70	M	0,06	4,48	2,88	1,60	35,71	323,6	43,0
51	71	F	0,29	5,47	2,24	3,23	59,05	84,1	13,8
52	72	F	0,90	21,3	18,6	2,62	12,31	96,0	14,9
53	72	F	0,21	6,39	5,49	0,90	14,08	83,4	11,9
54	72	F	0,59	8,72	5,28	3,44	39,45	84,3	16,5
55	72	F	0,39	4,98	2,36	2,62	52,61	115,6	13,9
56	73	F	0,71	3,37	2,78	0,59	17,51	51,3	10,8
57	74	F	1,04	5,90	2,51	3,39	57,46	81,7	15,5
58	75	F	0,91	13,0	9,44	3,87	29,08	207,3	27,8
59	75	F	0,50	1,86	1,11	0,75	40,32	44,2	7,00
60	76	F	0,15	25,5	23,8	1,66	6,51	92,4	5,60
61	77	F	0,57	4,33	3,73	0,60	13,86	89,0	10,4
62	77	M	0,06	8,45	6,65	1,80	21,30	111,0	25,3
63	77	F	0,87	5,67	4,26	1,41	24,87	103,8	14,0
64	78	F	1,17	12,1	2,77	9,36	77,16	100,0	18,7
65	79	F	0,10	3,67	2,66	1,01	27,52	69,40	8,20
Fehlende Daten			0	1	0	1	1	7	7

Tabelle 45: Messergebnisse der KAP

Probe	Alter (J)	Geschlecht	Vitamin K ng/ml	OC <sub>ges</sub> ng/ml	OC ng/ml	uc OC ng/ml	ucOC %	Vitamin D ng/ml	TG mmol/L	Chol. mmol/L	HDL mmol/L	LDL mmol/L	Medikament
1	-	M	0,77	7,78	6,90	0,88	11,3	nb	1,50	5,53	1,86	2,99	SP
2	27	M	0,72	5,14	4,31	0,83	16,2	26,2	0,88	5,33	na	na	SP
3	35	M	0,44	10,86	7,02	3,87	35,5	nb	1,60	3,80	1,16	2,11	ASS
4	39	M	0,55	5,66	5,23	0,43	7,6	nb	1,74	7,09	1,09	5,21	ASS
5	39	F	0,27	4,48	1,60	2,88	64,3	16,2	0,84	5,08	1,39	3,31	SP
6	39	F	0,26	1,63	1,14	0,49	30,1	32,2	0,50	4,40	2,10	2,00	SP
7	40	M	1,30	3,30	0,79	2,51	76,1	19,3	1,85	5,10	1,85	2,40	FT
8	41	F	1,16	3,59	0,67	2,92	81,3	nb	1,82	6,81	1,25	4,73	ASS
9	41	F	0,44	3,83	0,44	3,39	88,5	23,9	0,42	4,46	2,06	2,21	SP
10	42	F	1,31	2,97	0,84	2,13	71,7	nb	1,93	4,50	1,43	2,19	FT
11	42	M	0,17	6,70	3,94	2,76	41,2	nb	1,01	4,63	1,82	2,35	ASS
12	42	F	0,31	5,86	2,40	3,46	59,0	nb	2,56	5,94	1,06	3,72	SP
13	44	M	0,42	4,84	3,07	1,77	36,6	nb	2,15	4,63	,94	2,71	ASS
14	46	M	0,74	7,26	5,51	1,75	24,1	nb	0,80	5,30	1,30	3,60	ASS
15	47	M	0,22	8,36	6,52	1,84	22,0	12,4	2,30	5,90	0,89	3,90	ASS
16	49	F	0,34	2,39	0,81	1,58	66,1	16,9	1,91	4,50	1,16	2,47	ASS
17	49	M	0,43	2,77	1,36	1,41	50,9	nb	2,95	5,34	1,02	2,98	ASS
18	50	M	0,84	na	na	1,20	na	nb	2,56	4,47	0,85	2,46	FT
19	50	M	0,38	3,94	3,12	0,82	20,8	23,0	2,00	4,92	0,88	3,12	ASS
20	51	M	0,65	4,40	1,57	2,83	64,3	nb	3,21	5,72	1,28	2,98	FT
21	51	F	BLD	2,52	0,83	1,69	67,1	19,7	1,06	7,21	1,78	4,95	ASS
22	51	M	1,49	8,21	5,57	2,64	32,2	nb	1,93	5,14	0,96	3,30	ASS
23	51	M	0,25	3,26	0,95	2,31	70,9	nb	4,70	5,20	1,90	3,20	ASS
24	51	F	0,49	6,16	3,74	2,42	39,3	21,1	2,31	5,40	1,03	3,15	ASS
25	51	F	0,45	9,92	4,61	5,31	53,5	nb	1,39	4,60	1,32	2,65	ASS
26	51	F	BLD	7,06	0,13	6,93	98,2	17,5	4,37	5,59	1,06	3,77	SP
27	52	M	0,21	9,48	7,45	2,03	21,4	nb	0,95	5,75	1,64	3,68	ASS
28	53	M	0,63	8,93	0,33	8,60	96,3	20,5	1,79	5,00	1,10	3,09	FT
29	53	F	1,27	8,14	2,07	6,07	74,6	nb	nb	nb	nb	nb	SP
30	54	F	0,51	11,56	11,2	0,37	3,2	7,6	1,43	6,82	1,74	4,43	ASS
31	54	M	BLD	9,21	3,58	5,63	61,1	nb	3,37	6,18	1,79	2,86	ASS
32	55	M	0,49	0,58	0,45	0,13	22,4	nb	1,24	4,80	1,22	3,02	ASS
33	56	M	0,72	2,09	1,97	0,12	5,7	nb	1,22	4,18	2,02	1,61	ASS
34	56	M	0,13	6,06	4,31	1,75	28,9	nb	1,45	4,16	0,78	2,72	ASS
35	56	F	0,80	3,27	1,85	1,42	43,4	nb	0,85	5,67	1,37	3,91	SP
36	57	M	1,16	42,00	0,70	2,72	79,5	nb	1,80	7,60	1,10	5,60	FT
37	57	M	0,79	6,30	5,42	0,88	14,0	nb	2,39	6,51	1,41	4,01	ASS
38	57	M	0,38	1,85	1,32	0,53	28,7	14,6	3,30	4,90	1,88	1,50	SP
39	57	M	0,54	4,25	3,43	0,82	19,3	nb	1,76	5,55	1,30	3,45	SP
40	57	M	0,31	2,65	1,68	0,97	36,6	nb	1,08	5,55	1,66	3,40	SP
41	57	F	0,73	16,42	11,0	5,39	32,8	32,2	0,30	5,30	3,60	1,50	SP
42	58	M	0,96	1,95	0,23	1,72	88,2	nb	3,20	6,90	1,10	4,30	FT
43	58	M	0,56	3,41	1,90	1,51	44,3	nb	1,28	4,99	1,24	3,17	ASS
44	59	M	1,20	2,98	0,67	2,31	77,5	27,2	5,11	7,03	1,28	4,49	FT
45	59	M	0,93	10,39	7,43	2,96	28,5	32,8	3,18	6,32	1,20	3,67	ASS
46	59	M	0,81	4,81	4,03	0,78	16,2	17,8	0,74	3,86	1,34	2,18	ASS
47	59	M	0,23	4,38	3,49	0,89	20,3	27,2	0,98	3,40	1,29	2,70	SP
48	60	M	0,59	6,12	3,01	3,11	50,8	28,1	1,70	5,30	1,30	3,10	ASS
49	60	M	0,96	10,66	10,4	0,25	2,3	nb	1,60	6,90	na	na	ASS
50	60	M	0,32	7,65	5,08	2,57	33,6	nb	1,24	5,88	1,56	3,76	ASS
51	60	M	0,56	3,18	0,98	2,20	69,2	14,3	2,20	5,80	0,90	4,40	ASS
52	60	M	0,73	3,09	2,51	0,58	18,8	nb	3,57	7,89	1,32	4,95	ASS
53	61	M	1,03	23,11	15,2	7,89	34,1	nb	1,22	5,91	1,16	4,20	ASS
54	61	F	0,67	7,60	4,71	2,89	38,0	33,0	1,00	5,50	2,40	5,70	ASS
55	61	F	1,22	6,04	4,07	1,97	32,6	nb	1,33	4,88	1,72	3,01	ASS
56	61	M	0,39	17,66	12,5	5,18	29,3	nb	1,46	5,24	1,45	3,13	SP
57	61	F	0,36	3,88	2,78	1,10	28,4	nb	2,90	4,20	0,70	2,00	SP
58	62	M	1,46	2,46	0,73	1,73	70,3	nb	2,09	6,54	1,55	4,04	ASS
59	62	M	0,44	3,87	0,78	3,09	79,8	14,1	2,86	4,85	1,05	2,50	ASS
60	62	M	0,69	6,31	0,16	6,15	97,5	17,1	na	3,58	na	1,54	ASS
61	62	M	0,76	4,45	2,89	1,56	35,1	nb	1,24	4,66	1,17	2,93	ASS
62	62	M	0,46	5,63	4,14	1,49	26,5	nb	0,47	4,97	1,66	3,09	ASS
63	62	F	0,91	7,55	0,32	7,23	95,8	12,0	1,10	5,10	1,36	3,20	SP
64	62	F	0,87	21,06	13,3	7,73	36,7	nb	0,62	6,41	1,64	4,49	SP
65	63	M	0,46	4,44	1,91	2,53	57,0	nb	1,45	3,11	1,18	1,27	ASS

## 14. Anhang

Probe	Alter (J)	Geschlecht	Vitamin K ng/ml	OC <sub>ges</sub> ng/ml	OC ng/ml	uc OC ng/ml	ucOC %	Vitamin D ng/ml	TG mmol/L	Chol. mmol/L	HDL mmol/L	LDL mmol/L	Medikament
66	63	M	0,39	4,53	3,80	0,73	16,1	nb	1,93	4,86	3,00	3,00	ASS
67	63	M	0,87	7,59	6,16	1,43	18,8	22,0	1,40	5,40	1,00	3,60	SP
68	63	M	0,32	2,15	0,82	1,33	61,9	nb	1,77	5,54	0,91	3,83	SP
69	64	M	1,40	4,12	1,01	3,11	75,5	16,9	5,20	6,00	0,80	3,60	ASS
70	64	F	0,37	4,76	1,74	3,02	63,5	10,6	0,86	5,75	1,42	3,94	SP
71	65	F	0,79	1,00	0,49	0,51	51,0	nb	1,62	4,29	1,25	2,30	ASS
72	66	M	0,84	5,29	3,87	1,42	26,8	nb	1,01	5,34	1,59	3,29	FT
73	66	M	0,39	1,53	0,84	0,69	45,1	22,7	1,25	3,80	0,97	2,20	ASS
74	66	F	0,71	0,87	0,30	0,57	65,5	16,6	3,72	4,37	0,96	1,72	ASS
75	66	M	0,96	4,42	0,86	3,56	80,5	nb	1,49	4,75	1,55	2,48	ASS
76	66	F	0,45	14,47	9,61	4,86	33,6	nb	2,56	2,82	0,67	,99	ASS
77	66	M	1,10	6,25	0,19	6,06	97,0	23,7	1,10	4,58	0,96	3,12	SP
78	66	M	0,41	7,27	6,31	0,96	13,2	22,0	0,95	4,80	1,40	3,00	SP
79	67	M	0,47	8,60	0,35	8,25	95,9	nb	1,40	5,22	1,80	2,80	FT
80	67	M	0,38	4,79	3,67	1,12	23,4	nb	0,68	4,83	1,32	3,20	ASS
81	67	F	0,50	5,03	3,53	1,50	29,8	15,9	1,69	3,33	1,23	1,33	ASS
82	67	F	0,51	22,31	13,9	8,38	37,6	nb	1,02	6,59	1,59	4,54	SP
83	68	M	0,64	9,37	0,25	9,12	97,3	nb	1,96	6,40	1,01	4,50	FT
84	68	M	BLD	2,63	1,62	1,01	38,4	28,2	2,23	5,41	1,49	2,91	ASS
85	68	F	0,71	1,08	0,72	0,36	33,3	nb	nb	nb	nb	nb	ASS
86	68	M	0,52	4,55	2,66	1,89	41,5	17,2	1,10	6,00	1,50	3,90	ASS
87	69	M	1,45	5,91	0,36	5,55	93,9	16,5	2,49	5,36	1,07	3,16	FT
88	69	M	1,06	6,06	4,88	1,18	19,5	14,3	2,85	4,36	0,89	2,17	ASS
89	69	M	0,94	2,77	0,37	2,40	86,6	nb	1,87	4,50	0,80	2,87	ASS
90	69	M	0,76	4,25	1,14	3,11	73,2	20,3	0,88	3,48	0,79	2,29	SP
91	69	M	1,30	5,85	0,45	5,40	92,3	19,6	10,1	5,20	2,60	,60	SP
92	70	M	0,51	2,79	2,14	0,65	23,3	12,2	1,98	4,87	1,29	2,68	ASS
93	70	M	1,22	6,43	0,78	5,65	87,9	16,0	0,99	4,26	1,20	3,61	ASS
94	70	M	0,39	3,22	2,13	1,09	33,9	nb	1,25	5,74	1,21	3,96	ASS
95	70	F	0,26	3,83	2,90	0,93	24,3	nb	0,81	5,26	1,45	3,44	SP
96	71	M	0,50	3,96	2,50	1,46	36,9	27,3	2,50	5,90	1,00	3,70	FT
97	71	M	0,50	13,14	12,9	0,28	2,1	14,9	1,08	4,55	1,00	2,74	FT
98	71	M	0,70	6,39	4,68	1,71	26,8	16,4	0,93	4,93	1,25	3,26	ASS
99	71	M	0,51	1,49	0,84	0,65	43,6	nb	0,88	7,40	1,47	5,53	SP
100	72	M	1,13	2,17	0,71	1,46	67,3	nb	1,09	6,64	1,40	4,74	FT
101	72	F	0,74	7,87	0,55	7,32	93,0	nb	1,20	6,06	1,21	4,36	FT
102	72	M	0,29	8,79	6,50	2,29	26,1	nb	1,37	5,15	1,81	2,72	SP
103	72	F	0,88	6,29	3,07	3,22	51,2	13,3	1,78	5,82	1,69	3,32	SP
104	72	M	0,51	4,01	0,45	3,56	88,8	nb	2,72	5,52	0,90	3,38	SP
105	72	F	0,55	13,58	5,22	8,36	61,6	14,3	2,16	6,75	1,36	4,41	SP
106	73	M	1,12	7,67	0,92	6,75	88,0	nb	1,85	6,70	1,04	4,82	FT
107	73	M	1,34	7,42	3,47	3,95	53,2	nb	2,96	5,59	0,81	3,43	ASS
108	73	F	0,56	1,65	0,86	0,79	47,9	nb	1,08	4,40	1,75	2,16	ASS
109	74	M	BLD	2,22	1,96	0,26	11,7	nb	nb	nb	nb	nb	FT
110	74	M	0,49	3,64	1,83	1,81	49,7	nb	na	5,67	na	3,22	ASS
111	74	F	0,53	6,69	5,01	1,68	25,1	10,4	1,98	7,58	1,44	5,24	ASS
112	75	M	0,44	4,59	1,06	3,53	76,9	21,2	0,76	5,05	1,28	3,42	ASS
113	75	M	0,35	11,19	6,78	4,41	39,4	23,2	0,80	3,30	1,30	1,56	ASS
114	75	M	0,44	1,95	0,93	1,02	52,3	nb	1,10	5,90	1,00	4,30	ASS
115	75	M	1,19	4,68	1,04	3,64	77,8	nb	3,90	8,20	1,40	5,00	SP
116	76	F	BLD	13,68	9,65	4,03	29,5	12,6	2,57	5,30	1,03	3,19	ASS
117	76	F	0,66	6,97	4,65	2,32	33,3	13,1	1,60	6,22	1,56	3,93	SP
118	76	M	0,37	1,84	0,26	1,58	85,9	nb	0,44	3,68	1,60	1,88	SP
119	77	F	0,62	8,30	4,58	3,72	44,8	nb	na	5,15	1,53	3,03	ASS
120	77	M	0,95	0,90	0,54	0,36	40,0	16,9	3,09	3,12	0,88	0,84	ASS
121	77	M	0,77	0,58	0,48	0,10	17,2	6,8	1,89	4,19	0,77	2,56	ASS
122	78	M	BLD	6,13	1,11	5,02	81,9	nb	1,13	4,96	0,92	3,53	FT
123	78	M	BLD	3,19	2,32	0,87	27,3	25,5	3,00	6,90	1,45	4,09	ASS
124	78	F	0,69	2,58	0,45	2,13	82,6	nb	0,55	6,21	1,28	4,68	SP
125	79	F	0,40	14,75	6,21	8,54	57,9	nb	0,96	5,10	1,67	2,99	ASS
126	79	F	1,25	10,67	3,60	7,07	66,3	nb	3,59	5,54	1,03	2,88	ASS
127	80	M	0,46	7,14	4,86	2,28	31,9	12,0	2,08	5,62	1,07	3,60	ASS
128	80	M	0,34	3,49	2,67	0,82	23,5	nb	0,85	4,50	1,10	3,00	SP
129	82	F	0,53	7,14	5,14	2,00	28,0	nb	0,70	5,60	1,60	3,60	ASS
130	83	M	0,36	10,52	3,02	7,50	71,3	12,2	1,98	5,15	1,13	3,12	ASS
Fehlende Daten (N)			8	1	1	0	1	74	5	3	7	6	0

**Tabelle 46: Gemessene Serumkonzentrationen von Vitamin K<sub>1</sub> nach oralem Verzehr von 526 g Rahmspinat**

Probanden- nummer	Zeit (h)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	24
1	0,12	0,16	0,19	0,35	0,61	1,26	0,86	1,17	1,14	1,22	0,91	0,89	0,33
2	0,37	0,40	0,45	0,54	1,74	1,16	1,40	1,33	1,34	1,21	1,11	1,13	0,93
3	0,08	0,09	0,11	0,16	0,94	1,00	0,75	1,44	1,7	1,6	1,91	1,32	0,45
4	0,20	0,26	0,27	0,51	1,24	3,52	2,25	2,14	1,85	1,62	1,20	1,22	0,57
5	0,22	0,25	0,31	0,60	1,09	5,15	2,27	1,44	1,01	0,78	0,60	0,55	0,47
6	0,17	0,35	0,74	0,95	1,09	1,92	1,88	1,21	1,01	0,94	0,67	0,44	0,32
7	0,25	0,27	0,46	0,63	0,86	1,82	1,80	0,98	0,82	0,81	0,68	0,52	0,45
8	0,14	0,15	0,29	0,52	0,58	1,19	1,35	0,71	0,85	0,80	0,44	0,35	0,29
9	0,21	0,28	0,62	0,71	0,86	3,95	3,55	3,50	2,72	2,68	2,36	1,66	0,88
10	0,20	0,39	0,48	0,56	0,52	1,47	1,69	1,55	1,25	2,58	1,82	0,95	0,82
Mittelwert	0,20	0,26	0,39	0,55	0,95	2,24	1,78	1,55	1,37	1,42	1,17	0,90	0,55
SD	0,08	0,10	0,19	0,21	0,37	1,44	0,81	0,78	0,58	0,71	0,65	0,43	0,24
V.K. %	40,0	38,5	48,7	38,2	39,0	64,3	45,5	50,3	42,3	50,0	55,5	47,7	43,6

**Tabelle 47: Gemessene Serumkonzentrationen von OC nach oralem Verzehr von 526 g Rahmspinat**

Probanden- nummer	Zeit (h)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	24
1	1,81	1,53	1,51	1,45	1,69	1,98	1,41	1,44	1,52	1,60	1,52	1,75	3,15
2	9,30	7,85	6,58	6,78	5,23	5,01	7,54	6,82	6,10	6,66	7,77	6,80	6,64
3	2,84	2,57	3,34	2,19	3,16	3,20	3,11	3,21	3,79	3,70	2,95	3,78	3,28
4	2,55	2,40	2,57	3,03	2,22	1,92	2,37	1,57	2,41	1,68	2,72	3,72	3,15
5	1,39	1,30	1,20	1,16	1,30	1,18	1,42	0,89	1,02	0,96	1,44	1,21	1,32
6	3,54	3,20	2,92	2,90	2,96	2,83	2,50	2,85	3,13	2,20	3,14	3,16	2,89
7	9,70	9,27	9,63	9,51	8,66	9,98	9,84	10,0	9,80	8,82	9,78	11,4	8,84
8	5,50	5,06	4,80	3,97	3,69	2,19	1,66	2,74	3,23	5,09	5,23	6,44	6,74
9	0,94	0,81	0,72	0,75	0,75	0,78	0,74	0,90	0,99	1,04	1,20	1,23	0,78
10	2,40	1,96	1,97	1,89	1,90	2,34	2,66	3,22	3,19	3,22	3,27	3,75	4,10
Mittelwert	4,00	3,60	3,52	3,36	3,16	3,14	3,33	3,37	3,52	3,50	3,90	4,32	4,09
SD	3,16	2,89	2,77	2,77	2,33	2,67	2,96	2,91	2,67	2,63	2,86	3,14	2,55
V.K. %	79,0	80,3	78,7	82,4	73,7	85,0	88,8	86,4	75,9	75,1	73,3	72,7	62,3

**Tabelle 48: Gemessene Serumkonzentrationen von ucOC nach oralem Verzehr von 526 g Rahmspinat**

Probanden- nummer	Zeit (h)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	24
1	1,62	1,72	2,05	1,64	1,29	1,02	1,10	0,86	0,83	0,73	0,77	0,63	1,30
2	4,58	3,75	3,55	3,50	2,08	2,25	3,13	3,22	1,29	3,57	3,16	2,57	3,35
3	2,35	1,80	1,61	1,13	2,23	1,77	1,70	1,74	1,74	2,21	1,35	1,83	1,85
4	4,47	4,61	4,30	5,62	4,84	2,23	3,70	2,45	2,30	1,75	2,84	4,72	5,04
5	2,48	1,25	1,42	1,50	1,68	1,78	1,60	1,26	1,72	1,04	1,59	1,15	1,27
6	0,92	0,81	0,66	0,64	0,74	0,71	0,67	0,59	0,71	0,33	0,51	0,65	1,03
7	1,14	1,02	1,24	1,21	1,20	1,19	1,17	1,18	1,18	1,05	1,21	1,19	1,17
8	6,70	4,43	4,41	3,66	2,77	1,14	1,20	1,22	2,00	2,45	2,89	2,40	3,62
9	7,10	6,88	7,56	8,54	7,62	6,69	6,98	6,99	6,48	6,38	7,76	7,45	5,51
10	3,52	2,44	2,16	2,01	1,92	1,60	1,55	1,92	1,84	1,77	1,60	1,67	1,44
Mittelwert	3,49	2,87	2,90	2,95	2,64	2,04	2,28	2,14	2,01	2,13	2,37	2,43	2,56
SD	2,20	1,98	2,09	2,48	2,08	1,71	1,90	1,87	1,65	1,77	2,10	2,13	1,70
V.K. %	63,0	69,0	72,1	84,1	78,8	83,8	83,3	87,4	82,1	83,1	88,6	87,7	66,4

**Tabelle 49: Gemessene Serumkonzentrationen von Vitamin K<sub>1</sub> nach oraler Applikation von 5 Phyllochinon-Kapseln**

Probanden- nummer	Zeit (h)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	24
1	0,29	0,34	0,46	1,59	3,20	8,46	3,90	2,59	3,42	3,36	2,94	2,42	1,04
2	0,36	0,33	0,34	0,36	0,42	0,52	0,54	0,54	0,59	0,63	0,56	0,51	0,81
3	0,29	0,37	0,45	0,46	2,16	6,67	3,64	3,63	2,92	2,15	2,04	1,63	1,57
4	0,23	0,27	3,05	3,57	3,74	7,02	3,74	2,26	2,24	1,32	1,20	1,14	0,83
5	0,21	0,27	0,26	1,08	3,52	3,62	3,13	1,97	1,74	1,40	1,23	1,17	0,80
6	0,17	0,18	0,88	2,99	3,62	4,38	3,57	2,16	2,02	2,01	2,04	1,97	0,91
7	0,28	0,20	0,36	1,24	7,91	7,42	3,78	3,61	2,19	1,70	2,20	1,12	1,12
8	0,20	0,18	0,18	0,32	0,42	0,88	4,19	1,96	1,70	2,33	1,22	1,10	0,69
9	0,11	0,28	0,31	0,50	0,63	0,23	1,14	3,28	3,50	3,43	3,18	5,35	0,81
10	0,17	0,22	0,28	0,83	1,20	3,45	2,77	2,33	1,45	1,44	1,50	1,26	0,89
Mittelwert	0,23	0,26	0,66	1,29	2,68	4,27	3,04	2,43	2,18	1,98	1,81	1,77	0,95
SD	0,07	0,07	0,86	1,13	2,29	3,05	1,23	0,92	0,90	0,89	0,83	1,37	0,25
V.K. %	30,4	27,0	130,3	87,6	85,4	71,4	40,5	37,9	41,3	45,0	45,9	77,4	26,3

**Tabelle 50: Gemessene Serumkonzentrationen von OC nach oraler Applikation von 5 Phyllochinon-Kapseln**

Probanden- nummer	Zeit (h)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	24
1	0,90	1,36	1,03	1,42	1,16	1,11	1,21	1,29	1,14	1,54	1,38	1,92	1,60
2	6,90	7,61	5,86	8,15	8,32	6,26	4,28	8,71	10,7	7,87	7,95	8,22	8,38
3	1,51	2,06	2,87	2,84	3,94	3,12	3,06	4,06	4,52	1,31	1,36	1,18	4,27
4	3,19	2,98	3,35	4,08	4,34	4,17	4,04	4,80	5,28	5,03	5,83	5,51	6,32
5	2,48	2,04	1,73	1,39	1,65	1,25	2,01	1,32	2,08	3,62	3,95	2,95	3,76
6	2,05	2,00	2,08	2,19	2,40	2,41	1,65	2,02	2,65	3,40	2,53	1,84	2,66
7	8,98	9,78	9,73	9,93	7,58	8,51	11,5	7,72	12,07	9,86	12,0	13,5	9,19
8	4,91	4,64	5,10	4,85	5,08	4,48	4,58	4,46	4,16	5,10	6,47	6,32	6,96
9	0,59	0,64	0,44	0,60	0,62	0,57	0,69	0,89	0,84	0,69	0,49	0,54	0,73
10	3,43	3,74	3,88	3,18	3,12	3,55	3,90	4,33	4,17	3,19	3,30	2,92	4,87
Mittelwert	3,49	3,69	3,61	3,86	3,82	3,54	3,70	3,96	4,76	4,16	4,53	4,49	4,87
SD	2,71	2,92	2,75	3,04	2,60	2,47	3,07	2,69	3,80	2,92	3,57	4,01	2,82
V.K. %	77,7	79,1	76,2	78,8	68,1	70,0	83,0	67,9	79,8	70,2	78,8	89,3	57,9

**Tabelle 51: Gemessene Serumkonzentrationen von ucOC nach oraler Applikation von 5 Phyllochinon-Kapseln**

Probanden- nummer	Zeit (h)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	24
1	1,70	1,60	1,65	1,20	1,23	1,39	1,21	1,03	0,75	0,83	0,92	0,73	0,84
2	6,58	6,18	5,80	7,02	6,17	6,02	5,33	4,38	4,28	4,69	5,03	5,51	6,42
3	1,75	1,60	1,40	1,11	2,24	1,17	1,41	1,69	1,24	1,28	1,19	1,13	0,96
4	3,64	3,48	3,60	2,76	2,52	2,64	2,46	2,19	1,56	3,19	1,65	1,31	1,30
5	5,58	4,63	3,56	3,17	2,22	2,05	1,88	1,54	1,55	1,90	1,29	1,25	3,09
6	1,38	1,33	1,04	2,19	1,23	1,07	0,52	0,61	0,87	0,70	0,67	0,45	0,60
7	7,58	7,41	7,55	7,52	7,69	7,56	7,37	6,98	7,82	7,75	7,48	7,72	7,96
8	4,57	4,36	3,63	3,40	3,36	3,64	2,60	2,50	1,81	1,51	1,25	1,47	2,29
9	7,28	6,69	6,92	6,65	5,79	6,55	6,60	6,86	5,43	2,72	1,94	3,36	4,86
10	2,09	2,18	1,98	1,54	1,44	1,13	0,97	0,82	0,79	0,74	0,90	0,80	0,63
Mittelwert	4,22	3,95	3,71	3,66	3,40	3,32	3,04	2,86	2,61	2,53	2,23	2,37	2,90
SD	2,44	2,27	2,34	2,48	2,32	2,50	2,48	2,39	2,41	2,23	2,23	2,43	2,65
V.K. %	57,8	57,5	63,1	67,8	68,2	75,3	81,6	83,6	92,3	88,1	100	102,5	91,4



**Tabelle 52: Gemessene Serumkonzentrationen von Vitamin K<sub>1</sub> nach oraler Applikation von 50 µl Phyllochinon-Tropfen**

Probanden- nummer	Zeit (h)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	24
1	0,11	0,13	0,11	0,25	0,39	1,50	2,74	0,60	1,29	1,24	1,17	0,88	0,52
2	0,29	0,25	0,52	1,05	5,60	4,14	3,00	2,55	2,21	2,19	1,81	2,55	3,05
3	0,24	0,28	0,32	0,56	3,95	5,04	3,09	2,14	1,83	1,75	1,30	1,11	1,00
4	0,31	0,37	0,54	1,31	1,47	3,35	1,96	1,66	1,59	1,47	1,52	1,20	0,78
5	0,13	0,13	0,21	1,19	1,36	3,16	2,44	1,42	1,40	1,47	1,63	1,24	0,90
6	0,34	0,40	0,60	1,44	1,50	1,77	2,72	2,52	2,08	2,33	2,21	2,33	1,80
7	0,30	0,41	0,68	1,20	1,23	2,03	1,43	1,33	1,19	1,55	1,58	1,36	2,86
8	0,22	0,35	0,73	1,41	1,63	2,33	2,49	1,83	1,42	1,39	1,15	1,13	0,64
9	0,30	0,19	0,54	0,76	1,51	2,12	3,36	4,45	2,64	1,86	3,01	3,25	1,09
10	0,31	0,36	0,44	0,89	0,82	1,20	1,07	1,17	1,07	0,81	0,88	0,78	0,74
Mittelwert	0,26	0,29	0,47	1,01	1,95	2,66	2,43	1,97	1,67	1,61	1,63	1,58	1,34
SD	0,08	0,11	0,20	0,39	1,59	1,23	0,74	1,06	0,51	0,45	0,61	0,83	0,92
V.K. %	30,8	38,0	42,6	38,6	81,5	46,2	30,5	53,8	30,5	28,0	37,4	52,5	68,7

**Tabelle 53: Gemessene Serumkonzentrationen von OC nach oraler Applikation von 50 µl Phyllochinon-Tropfen**

Probanden- nummer	Zeit (h)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	24
1	2,38	1,95	2,64	3,17	2,88	2,79	1,96	1,80	2,91	3,05	2,91	3,78	3,94
2	11,7	12,0	12,2	13,1	13,4	12,1	14,5	14,8	14,3	13,2	11,9	13,8	12,4
3	2,96	4,06	4,43	4,90	3,94	4,16	3,18	2,35	1,05	1,31	3,85	4,80	5,79
4	4,60	4,19	5,15	5,16	6,15	4,45	4,91	6,71	5,62	6,42	5,14	8,11	7,19
5	1,00	2,32	2,18	2,72	2,24	1,36	2,10	2,42	2,23	2,77	1,55	1,79	2,87
6	3,13	2,64	2,97	2,52	3,64	4,17	3,56	4,00	3,48	4,33	4,11	4,68	4,66
7	8,13	11,0	7,98	8,92	10,0	8,98	10,6	10,5	11,2	11,5	9,73	10,8	7,30
8	5,95	5,59	4,03	3,62	4,93	4,36	5,22	5,29	6,13	5,02	4,66	5,26	7,89
9	0,66	0,78	0,25	1,00	0,93	1,15	0,83	0,84	0,94	1,41	0,78	0,88	1,87
10	2,92	3,07	2,75	3,51	4,11	3,30	3,10	3,30	3,25	3,26	3,45	2,49	4,02
Mittelwert	4,35	4,75	4,46	4,86	5,23	4,69	5,00	5,21	5,11	5,23	4,81	5,64	5,80
SD	3,42	3,78	3,41	3,58	3,79	3,39	4,29	4,40	4,42	4,09	3,48	4,11	3,06
V.K. %	78,6	79,6	76,5	73,7	72,5	72,3	85,8	84,5	86,5	78,2	72,3	72,9	52,8

**Tabelle 54: Gemessene Serumkonzentrationen von ucOC nach oraler Applikation von 50 µl Phyllochinon-Tropfen**

Probanden- nummer	Zeit (h)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	24
1	2,12	1,13	1,39	1,19	0,81	0,80	0,88	0,66	0,92	0,88	0,65	1,15	0,87
2	3,12	2,55	2,30	2,14	2,07	1,78	2,28	1,99	2,07	2,13	2,03	1,99	2,24
3	1,47	1,49	1,28	1,17	1,15	1,27	0,91	0,71	0,59	0,78	1,22	0,74	0,99
4	3,19	3,45	3,63	2,90	3,02	2,32	1,81	2,08	1,77	1,65	2,10	1,60	1,48
5	2,57	1,07	0,99	1,04	0,91	0,40	0,74	0,65	0,59	0,83	1,10	0,71	0,82
6	0,76	0,68	0,65	0,48	0,86	0,58	0,55	0,52	0,58	0,56	0,53	0,56	0,66
7	9,60	9,06	9,43	9,23	8,63	8,23	8,76	8,80	8,93	8,73	8,70	8,71	9,13
8	6,26	6,40	3,62	3,43	2,77	2,16	2,31	1,78	1,76	1,20	1,03	1,82	2,78
9	6,41	5,46	0,38	3,45	3,63	2,44	2,79	2,53	2,74	3,07	2,73	2,58	2,86
10	1,80	1,41	1,32	1,04	0,97	0,89	0,78	0,65	0,71	0,58	0,45	0,39	0,57
Mittelwert	3,73	3,27	2,50	2,61	2,48	2,09	2,18	2,04	2,07	2,04	2,05	2,03	2,24
SD	2,79	2,82	2,69	2,56	2,39	2,28	2,45	2,49	2,53	2,48	2,45	2,45	2,57
V.K. %	74,8	86,2	107,6	98,1	96,4	109,1	112,4	122,1	122,2	121,6	119,5	120,7	114,7

**Tabelle 55: Gemessene Serumkonzentrationen von Vitamin K<sub>1</sub> nach i.m. Injektion von 100 µl Konaktionlösung**

Probanden- nummer	Zeit (h)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	24
1	0,40	7,59	12,36	13,96	9,43	8,46	4,81	3,94	3,88	3,64	3,31	3,21	0,90
2	0,29	0,62	2,30	3,01	3,72	3,76	4,50	3,15	3,26	4,68	3,98	2,98	1,43
3	0,20	0,29	0,36	0,37	0,40	0,32	0,28	0,22	0,21	0,26	0,34	0,34	0,78
4	0,23	0,85	1,07	2,47	3,67	5,03	4,24	3,70	3,28	3,02	2,61	2,55	0,75
5	0,28	0,55	0,90	0,99	0,98	0,97	1,26	0,99	0,70	0,74	0,65	0,82	1,61
6	0,20	0,95	0,95	1,07	1,14	1,40	1,60	1,08	1,01	0,97	0,96	0,96	0,71
7	0,60	1,55	3,32	4,45	6,64	6,25	5,92	5,75	4,59	1,96	1,91	1,80	0,94
8	0,26	0,74	0,80	0,95	1,10	1,25	0,90	0,86	0,84	0,74	0,71	0,65	0,54
9	0,36	0,61	0,83	0,85	1,34	1,76	1,80	1,26	1,39	1,27	1,06	0,90	0,88
10	0,33	0,75	0,71	0,78	1,13	1,44	2,01	1,08	1,05	1,06	1,84	2,40	0,90
Mittelwert	0,32	1,45	2,36	2,89	2,96	3,06	2,73	2,20	2,02	1,83	1,74	1,66	0,94
SD	0,12	2,18	3,62	4,09	2,98	2,71	1,95	1,81	1,56	1,47	1,23	1,06	0,33
V.K. %	37,5	150,3	153,4	141,5	100,7	88,6	71,4	82,3	77,2	80,3	70,7	63,9	35,1

**Tabelle 56: Gemessene Serumkonzentrationen von OC nach i.m. Injektion von 100 µl Konaktionlösung**

Probanden- nummer	Zeit (h)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	24
1	1,54	1,66	1,34	1,77	1,48	1,66	1,50	1,57	1,95	2,04	1,12	2,34	1,97
2	14,0	13,6	13,2	13,2	14,0	13,0	12,1	13,7	12,6	12,9	12,6	11,7	11,2
3	3,05	3,53	3,47	2,80	4,17	2,20	3,03	1,86	3,29	2,57	2,83	4,98	2,46
4	4,62	5,14	3,06	5,00	5,18	6,13	5,62	6,79	5,66	5,54	6,52	6,12	5,72
5	2,41	2,83	3,41	2,21	2,38	2,36	1,22	1,44	2,34	1,87	1,91	2,70	2,51
6	2,99	3,31	2,64	2,56	2,52	4,38	3,17	3,17	2,81	3,02	2,92	3,22	3,85
7	11,3	13,3	12,5	10,5	10,7	10,0	12,9	13,5	14,2	10,8	12,8	14,6	2,25
8	9,36	9,33	10,1	8,03	8,04	9,13	8,45	8,76	8,38	7,88	8,33	9,23	9,22
9	0,42	0,13	0,25	0,33	0,16	0,31	0,39	0,31	0,24	0,58	1,02	0,74	0,61
10	3,10	4,15	4,86	3,72	3,97	3,73	3,94	4,16	5,48	4,36	2,82	3,56	5,31
Mittelwert	5,28	5,70	5,47	5,01	5,26	5,30	5,24	5,23	5,70	5,16	5,19	5,92	4,51
SD	4,60	4,74	4,67	4,20	4,38	4,18	4,49	4,97	4,68	4,12	4,61	4,51	3,40
V.K. %	87,1	83,2	85,4	83,8	83,3	78,9	85,7	95,0	82,1	79,8	88,8	76,2	75,4

**Tabelle 57: Gemessene Serumkonzentrationen von ucOC nach i.m. Injektion von 100 µl Konaktionlösung**

Probanden- nummer	Zeit (h)												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	24
1	2,06	2,40	1,83	1,35	1,66	1,48	1,34	1,27	1,40	1,20	0,91	1,24	1,24
2	5,78	5,07	3,98	3,48	3,62	3,39	3,84	3,95	4,03	4,41	4,07	3,15	3,82
3	1,01	1,02	1,02	0,87	1,02	2,03	1,66	0,87	1,25	1,07	0,90	1,08	1,55
4	3,06	3,18	3,07	3,32	2,64	3,00	3,03	2,91	3,14	2,88	3,83	6,10	3,46
5	1,53	1,53	1,38	1,29	1,30	1,70	2,23	1,18	1,50	1,31	1,58	1,50	3,32
6	0,67	1,30	0,78	0,63	0,63	0,78	0,76	0,82	0,94	0,79	0,88	,79	1,22
7	7,88	8,45	7,95	8,59	8,36	9,34	8,76	8,67	8,80	8,80	9,01	8,64	9,34
8	6,26	5,27	5,19	4,66	4,13	4,97	5,06	4,88	3,99	4,76	3,85	4,40	4,93
9	5,11	5,17	5,61	5,74	6,46	5,59	4,99	6,23	7,26	6,33	6,89	7,27	5,73
10	1,81	1,57	1,22	1,14	1,04	1,06	0,97	0,88	1,39	1,46	1,38	1,13	1,64
Mittelwert	3,52	3,50	3,20	3,11	3,09	3,33	3,26	3,17	3,37	3,30	3,33	3,53	3,63
SD	2,53	2,42	2,42	2,60	2,59	2,66	2,49	2,73	2,73	2,71	2,80	2,91	2,55
V.K. %	71,9	69,1	75,6	83,6	83,8	79,9	76,4	86,1	81,0	82,1	84,1	82,4	70,2

**Tabelle 58: Serumkonzentrationen verschiedener Parameter zur E der Probanden**

Probanden- nummer	Vitamin K <sub>1</sub> ng/ml	OC ng/ml	Serumkonzentration von				
			ucOC ng/ml	Triglyceride mmol/l	Cholesterin mmol/l	HDL mmol/l	LDL mmol/l
1	0,29	0,99	1,23	1,11	4,89	2,02	2,37
2	0,67	12,3	3,36	1,38	4,71	1,57	2,51
3	0,46	5,37	1,40	0,91	5,19	1,40	3,38
4	0,51	3,33	3,95	0,85	5,11	2,76	1,96
5	0,26	1,21	1,72	1,49	4,18	2,18	1,32
6	0,42	2,85	0,72	1,49	5,69*	1,36	3,65
7	0,41	10,5	7,15	0,81	3,10	1,17	1,56
8	0,38	2,56	4,14	0,59	4,30	1,49	2,54
9	0,78	0,60	5,17	1,97	5,67*	1,81	2,96
10	0,26	2,56	1,84	0,84	5,10	1,97	2,75
Mittelwert	0,44	4,23	3,07	1,11	4,69	1,82	2,37
SD	0,17	4,04	2,06	0,43	0,75	0,48	0,66
V.K. %	38,6	95,5	67,1	38,7	16,0	26,4	27,8

\* außerhalb des Normwertes von 3,1 – 5,2 mmol/l Cholesterin

**Tabelle 59: Konzentrationen der Serumlipide aller Probanden zum Zeitpunkt t<sub>0</sub> des Rahmspinatversuches**

Probanden- nummer	Serumkonzentration von			
	Triglyceride mmol/l	Cholesterin mmol/l	HDL mmol/l	LDL mmol/l
1	1,09	5,20	1,79	2,91
2	0,91	5,87*	2,00	3,46
3	0,91	4,66	1,27	2,98
4	0,84	5,23*	2,65	2,20
5	1,25	4,22	2,21	1,44
6	1,34	5,82*	1,56	3,65
7	1,20	4,52	1,51	2,46
8	0,57	3,88	1,37	2,25
9	2,08	5,46*	1,58	2,93
10	0,78	4,90	1,81	2,74
Mittelwert	1,10	4,98	1,78	2,70
SD	0,42	0,66	0,42	0,65
V.K. %	38,1	13,3	23,6	23,9

\* außerhalb des Normwertes von 3,1 – 5,2 mmol/l Cholesterin

**Tabelle 60: Konzentrationen der Serumlipide aller Probanden zum Zeitpunkt t<sub>0</sub> des Kapselversuches**

Probanden- nummer	Serumkonzentration von			
	Triglyceride mmol/l	Cholesterin mmol/l	HDL mmol/l	LDL mmol/l
1	1,79	4,79	1,59	2,39
2	0,72	5,76*	2,03	3,40
3	0,76	4,36	1,36	2,65
4	0,47	5,34*	2,78	2,35
5	0,81	4,90	2,43	2,10
6	0,87	5,93*	1,59	3,94 <sup>x</sup>
7	0,79	4,21	1,38	2,47
8	0,61	3,77	1,22	2,27
9	1,92	5,90*	1,64	3,39
10	0,99	5,78*	1,58	3,75
Mittelwert	0,97	5,07	1,76	2,87
SD	0,49	0,78	0,50	0,68
V.K. %	50,5	13,4	28,4	23,7

\* außerhalb des Normwertes von 3,1 – 5,2 mmol/l Cholesterin

<sup>x</sup> außerhalb des Normwertes < 3,9 mmol/l LDL-Cholesterin

**Tabelle 61: Konzentrationen der Serumlipide aller Probanden zum Zeitpunkt  $t_0$  des Tropfenversuches**

Probanden- nummer	Serumkonzentration von			
	Triglyceride mmol/l	Cholesterin mmol/l	HDL mmol/l	LDL mmol/l
1	1,11	5,30*	1,91	2,89
2	0,64	5,10	1,65	3,16
3	0,71	4,97	1,42	3,23
4	0,84	5,34*	2,75	2,21
5	1,08	4,23	2,31	1,43
6	1,48	5,33*	1,43	3,23
7	1,24	4,22	1,40	2,26
8	0,73	4,25	1,40	2,52
9	2,27	5,86*	1,65	3,18
10	0,68	4,97	1,89	2,77
Mittelwert	1,08	4,96	1,78	2,69
SD	0,50	0,56	0,45	0,59
V.K. %	46,3	11,3	25,3	21,9

\* außerhalb des Normwertes von 3,1 – 5,2 mmol/l Cholesterin

**Tabelle 62: Konzentrationen der Serumlipide aller Probanden zum Zeitpunkt  $t_0$  des Injektionsversuches**

Probanden- nummer	Serumkonzentration von			
	Triglyceride mmol/l	Cholesterin mmol/l	HDL mmol/l	LDL mmol/l
1	1,18	5,16	1,98	2,64
2	0,67	4,39	1,61	2,48
3	0,95	4,24	1,19	2,62
4	0,98	5,15	2,62	2,08
5	0,91	3,94	2,09	1,44
6	1,01	5,34*	1,41	3,47
7	0,70	3,98	1,37	2,29
8	0,55	4,84	1,64	2,95
9	1,87	5,94*	1,55	3,54
10	0,84	5,40*	1,92	3,10
Mittelwert	0,97	4,84	1,74	2,66
SD	0,37	0,67	0,42	0,64
V.K. %	38,1	13,8	24,1	24,1

\* außerhalb des Normwertes von 3,1 – 5,2 mmol/l Cholesterin

**Tabelle 63: Vitamin K<sub>1</sub>  $t_{\max}$  und  $c_{\max}$  Auswertung aller Prüfsubstanzen ( $c_{\max}$  nüchternwertbereinigt)**

Proband Nr.	Rahmspinat		Kapseln		Tropfen		i.m. Injektion	
	$t_{\max}$ (h)	$c_{\max}$ (ng/ml)	$t_{\max}$ (h)	$c_{\max}$ (ng/ml)	$t_{\max}$ (h)	$c_{\max}$ (ng/ml)	$t_{\max}$ (h)	$c_{\max}$ (ng/ml)
1	5	1,14	5	8,17	6	2,63	3	13,6
2	4	1,37	24	0,45	4	5,31	9	4,39
3	10	1,83	5	6,38	5	4,80	24	0,58
4	5	3,32	5	6,79	5	3,04	5	4,80
5	5	4,93	5	3,41	5	3,03	24	1,33
6	5	1,75	5	4,21	6	2,38	6	1,40
7	5	1,57	4	7,63	24	2,56	4	6,04
8	6	1,21	6	3,99	6	2,27	5	0,99
9	5	3,74	11	5,24	7	4,15	6	1,44
10	9	2,38	5	3,28	5	0,89	11	2,07
Mittelwert*	5	2,06	5	4,05	5,5	2,82	6	2,37
	(4; 10)	(1,61)	(4; 24)	(5,55)	(4; 24)	(1,72)	(3; 24)	(15,7)

\* bei  $c_{\max}$  geometrisches Mittel (CV); bei  $t_{\max}$  Median (Min.; Max.)

**Tabelle 64: OC- und ucOC- Auswertung von  $t_{\max/\min}$  und  $c_{\max/\min}$  nach oralem Verzehr von 526 g Rahmspinat ( $c_{\max/\min}$  ohne Nüchternwertbereinigung)**

Proband Nr.	Osteokalzin		Unterkarboxyliertes Osteokalzin	
	$t_{\max}$ (h)	$c_{\max}$ (ng/ml)	$t_{\min}$ (h)	$c_{\min}$ (ng/ml)
1	24	3,15	11	0,63
2	0	9,30	8	1,29
3	8	3,79	3	1,13
4	11	3,72	9	1,75
5	10	1,44	9	1,04
6	0	3,54	9	0,33
7	11	11,4	1	1,02
8	24	6,74	5	1,14
9	11	1,23	24	5,51
10	24	4,10	24	1,44
Mittelwert*	11 (0; 24)	3,90 (11,0)	9 (1; 24)	1,18 (2,11)

\* bei  $c_{\max}$  geometrisches Mittel (CV); bei  $t_{\max}$  Median (Min.; Max.)**Tabelle 65: OC- und ucOC- Auswertung von  $t_{\max/\min}$  und  $c_{\max/\min}$  nach oraler Applikation von 5 Phyllochinon-Kapseln ( $c_{\max/\min}$  ohne Nüchternwertbereinigung)**

Proband Nr.	Osteokalzin		Unterkarboxyliertes Osteokalzin	
	$t_{\max}$ (h)	$c_{\max}$ (ng/ml)	$t_{\min}$ (h)	$c_{\min}$ (ng/ml)
1	11	1,92	11	0,73
2	8	10,7	8	4,28
3	8	4,52	24	0,96
4	24	6,32	24	1,30
5	10	3,95	11	1,25
6	9	3,40	11	0,45
7	11	13,5	7	6,98
8	24	6,96	10	1,25
9	7	0,89	10	1,94
10	24	4,87	24	0,63
Mittelwert*	10,5 (7; 24)	4,47 (15,1)	11 (7; 24)	1,37 (4,29)

\* bei  $c_{\max}$  geometrisches Mittel (CV); bei  $t_{\max}$  Median (Min.; Max.)**Tabelle 66: OC- und ucOC- Auswertung von  $t_{\max/\min}$  und  $c_{\max/\min}$  nach oraler Applikation von 50  $\mu$ l Phyllochinon-Tropfen ( $c_{\max/\min}$  ohne Nüchternwertbereinigung)**

Proband Nr.	Osteokalzin		Unterkarboxyliertes Osteokalzin	
	$t_{\max}$ (h)	$c_{\max}$ (ng/ml)	$t_{\min}$ (h)	$c_{\min}$ (ng/ml)
1	24	3,94	10	0,65
2	7	14,8	5	1,78
3	24	5,79	8	0,59
4	11	8,11	24	1,48
5	24	2,87	5	0,40
6	11	4,68	3	0,76
7	9	11,5	5	8,23
8	24	7,89	10	1,03
9	24	1,87	2	0,38
10	4	4,11	11	0,39
Mittelwert*	17,5 (4; 24)	5,51 (16,6)	6,5 (2; 24)	0,91 (5,70)

\* bei  $c_{\max}$  geometrisches Mittel (CV); bei  $t_{\max}$  Median (Min.; Max.)

**Tabelle 67: OC- und ucOC- Auswertung von  $t_{\max/\min}$  und  $c_{\max/\min}$  nach i.m. Injektion von 100  $\mu$ l Konkakionlösung ( $c_{\max/\min}$  ohne Nüchternwertbereinigung)**

Proband Nr.	Osteokalzin		Unterkarboxyliertes Osteokalzin	
	$t_{\max}$ (h)	$c_{\max}$ (ng/ml)	$t_{\min}$ (h)	$c_{\min}$ (ng/ml)
1	11	2,34	10	0,91
2	4	14,0	11	3,15
3	11	4,98	7	0,87
4	7	6,79	4	2,64
5	2	3,41	4	1,30
6	5	4,38	4	0,63
7	11	14,6	0	7,88
8	2	10,1	10	3,85
9	10	1,02	0	5,11
10	8	5,48	7	0,88
Mittelwert*	7,5 (2; 11)	5,17 (22,1)	5,5 (0; 11)	1,93 (5,60)

\* bei  $c_{\max}$  geometrisches Mittel (CV); bei  $t_{\max}$  Median (Min.; Max.)

**Tabelle 68: Pharmakokinetische Parameter von Vitamin K im Serum nach oralem Verzehr von 526 g Rahmspinat**

Probanden- nummer	Pharmakokinetische Parameter			
	AUC 0 – 24 (ng*h/ml)	Term. Dispos.rate (h <sup>-1</sup> )	Term. Halbwertszeit (h)	MRT 0 – 24 (h)
1	13,4	0,103	6,73	10,3
2	15,9	0,032	21,6	12,0
3	20,0	0,105	6,59	11,0
4	22,4	0,104	6,69	9,82
5	15,2	0,123	5,65	8,53
6	11,9	0,128	5,40	8,09
7	9,82	0,100	6,93	9,39
8	7,93	0,081	8,57	9,32
9	33,6	0,091	7,60	10,3
10	19,6	0,066	10,4	11,7
geom. Mittel	15,7	0,1	7,9	10,0
CV %	55,3	0,0	22,9	1,6

**Tabelle 69: Pharmakokinetische Parameter von Vitamin K im Serum nach oraler Applikation von 5 Phyllochinon-Kapseln**

Probanden- nummer	Pharmakokinetische Parameter			
	AUC 0 – 24 (ng*h/ml)	Term. Dispos.rate (h <sup>-1</sup> )	Term. Halbwertszeit (h)	MRT 0 – 24 (h)
1	47,2	0,090	7,71	9,65
2	5,26	-	-	-
3	39,3	0,066	10,6	11,2
4	36,4	0,101	6,86	8,20
5	26,7	0,082	8,49	9,82
6	39,6	0,078	8,91	9,69
7	39,2	0,034	20,5	9,09
8	20,9	0,072	9,65	10,9
9	56,6	0,155	4,48	11,2
10	26,1	0,069	10,1	10,9
geom. Mittel	29,2	0,1	9,0	10,0
CV %	210,0	0,0	19,9	1,1

**Tabelle 70: Pharmakokinetische Parameter von Vitamin K im Serum nach oraler Applikation von 50 µl Phyllochinon-Tropfen**

Probanden- nummer	Pharmakokinetische Parameter			
	AUC 0 – 24 (ng*h/ml)	Term. Dispos.rate (h <sup>-1</sup> )	Term. Halbwertszeit (h)	MRT 0 – 24 (h)
1	16,4	0,065	10,7	11,1
2	54,2	-	-	-
3	29,0	0,077	9,06	10,1
4	21,4	0,079	8,83	10,1
5	25,9	0,039	17,6	11,2
6	37,6	0,024	29,1	12,7
7	33,7	-	-	-
8	21,6	0,080	8,65	8,75
9	43,3	0,101	6,84	10,9
10	11,7	0,015	47,9	11,9
geom. Mittel	26,9	0,1	13,7	10,8
CV %	168,2	0,0	206,2	1,5

**Tabelle 71: Pharmakokinetische Parameter von Vitamin K im Serum nach i.m.Injektion von 100 µl Konaktionlösung**

Probanden- nummer	Pharmakokinetische Parameter			
	AUC 0 – 24 (ng*h/ml)	Term. Dispos.rate (h <sup>-1</sup> )	Term. Halbwertszeit (h)	MRT 0 – 24 (h)
1	90,3	0,145	4,78	6,42
2	56,3	0,083	8,38	10,2
3	5,80	-	-	-
4	47,3	0,114	6,09	9,06
5	18,4	-	-	-
6	17,8	0,040	17,4	10,6
7	47,0	0,154	4,50	7,26
8	11,0	0,054	12,8	9,88
9	15,7	0,044	15,7	11,1
10	26,8	0,100	6,99	11,3
geom. Mittel	25,1	0,1	8,5	9,3
CV %	692,0	0,0	25,4	3,2

## 14. Anhang

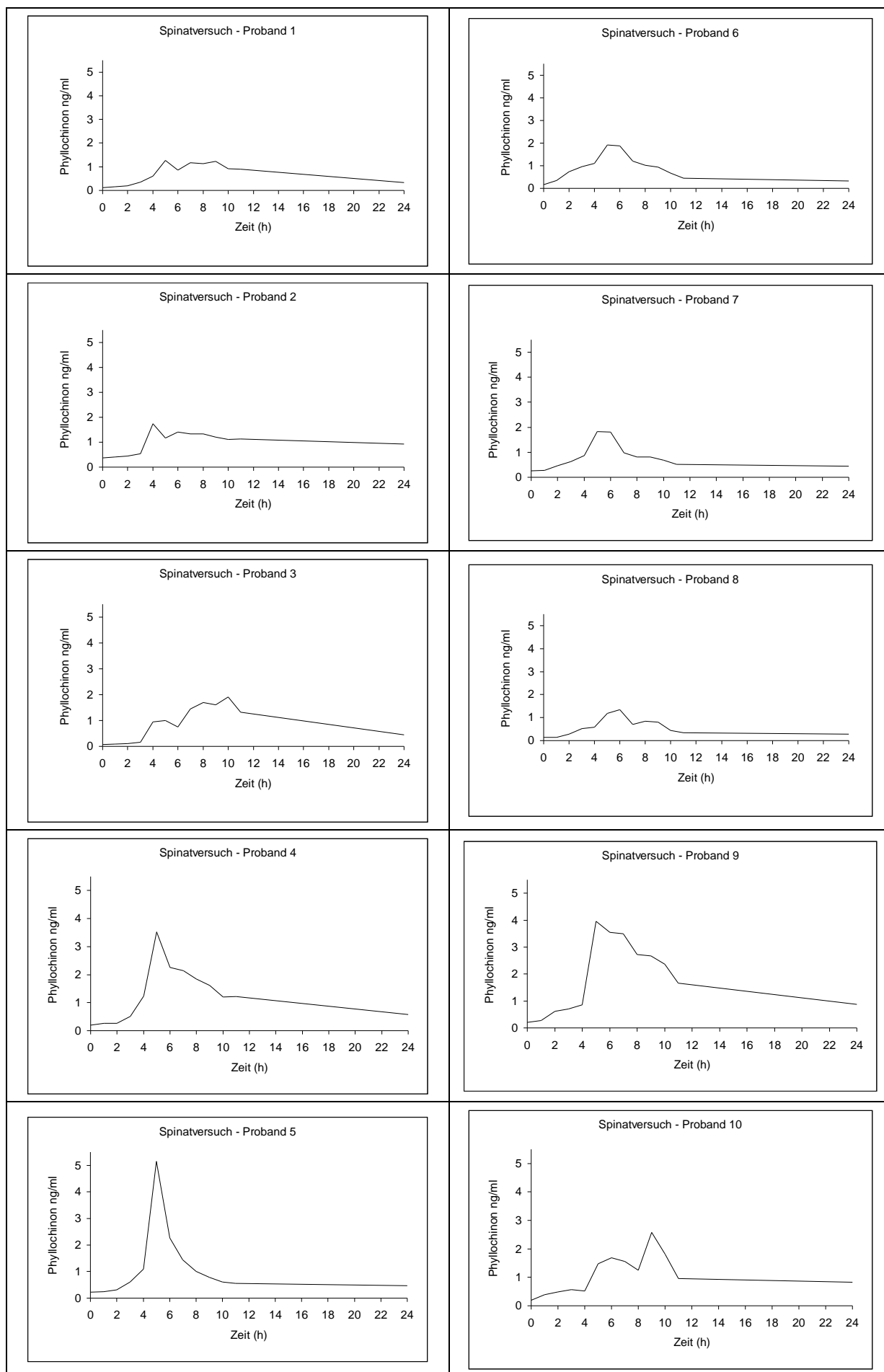


Abbildung 52: Konzentrations-Zeit-Verläufe von Vitamin K nach oralem Verzehr von 526 g Rahmspinat



## 14. Anhang

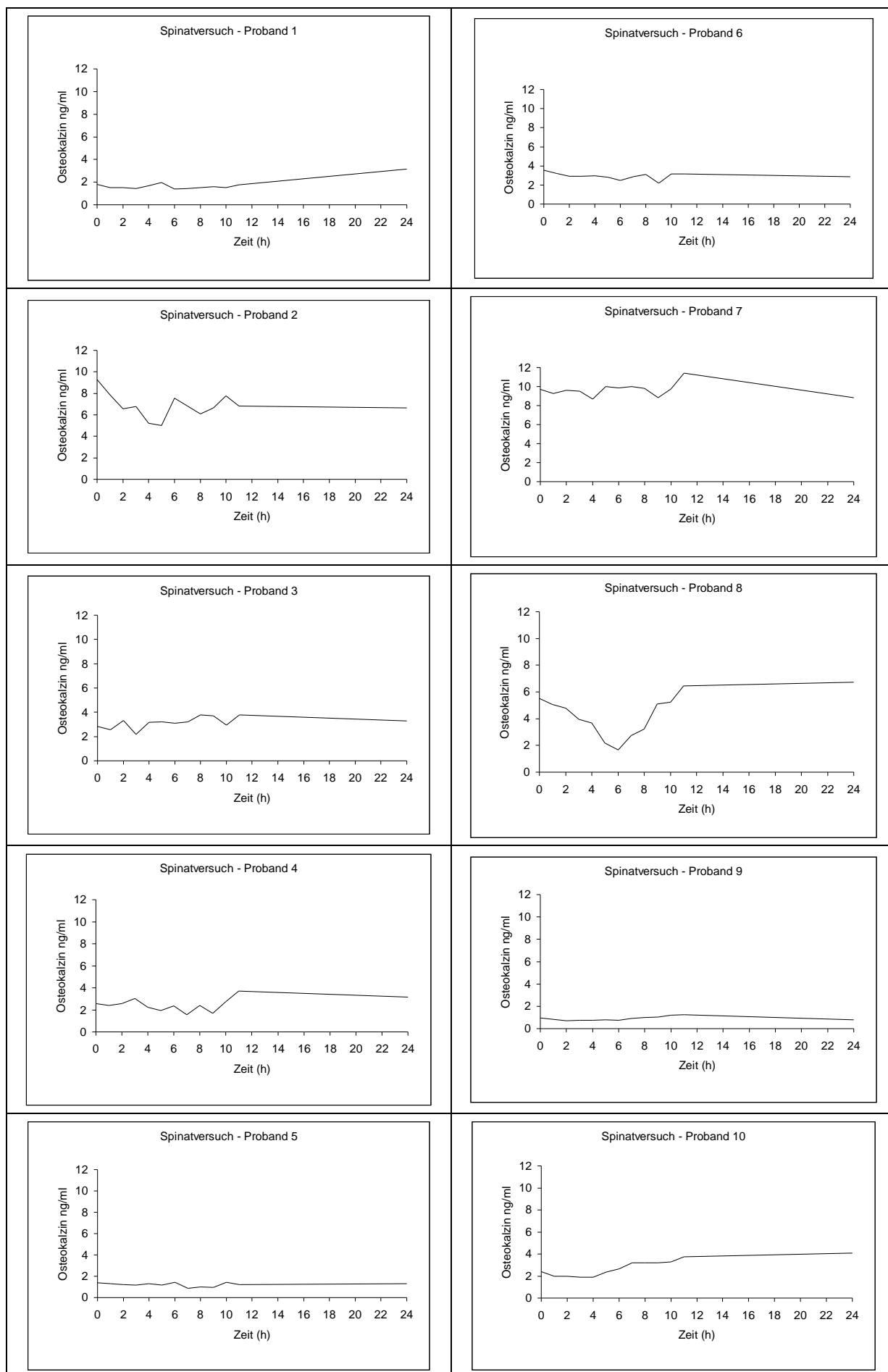


Abbildung 53: Konzentrations-Zeit-Verläufe von OC nach oralem Verzehr von 526 g Rahmspinat

## 14. Anhang

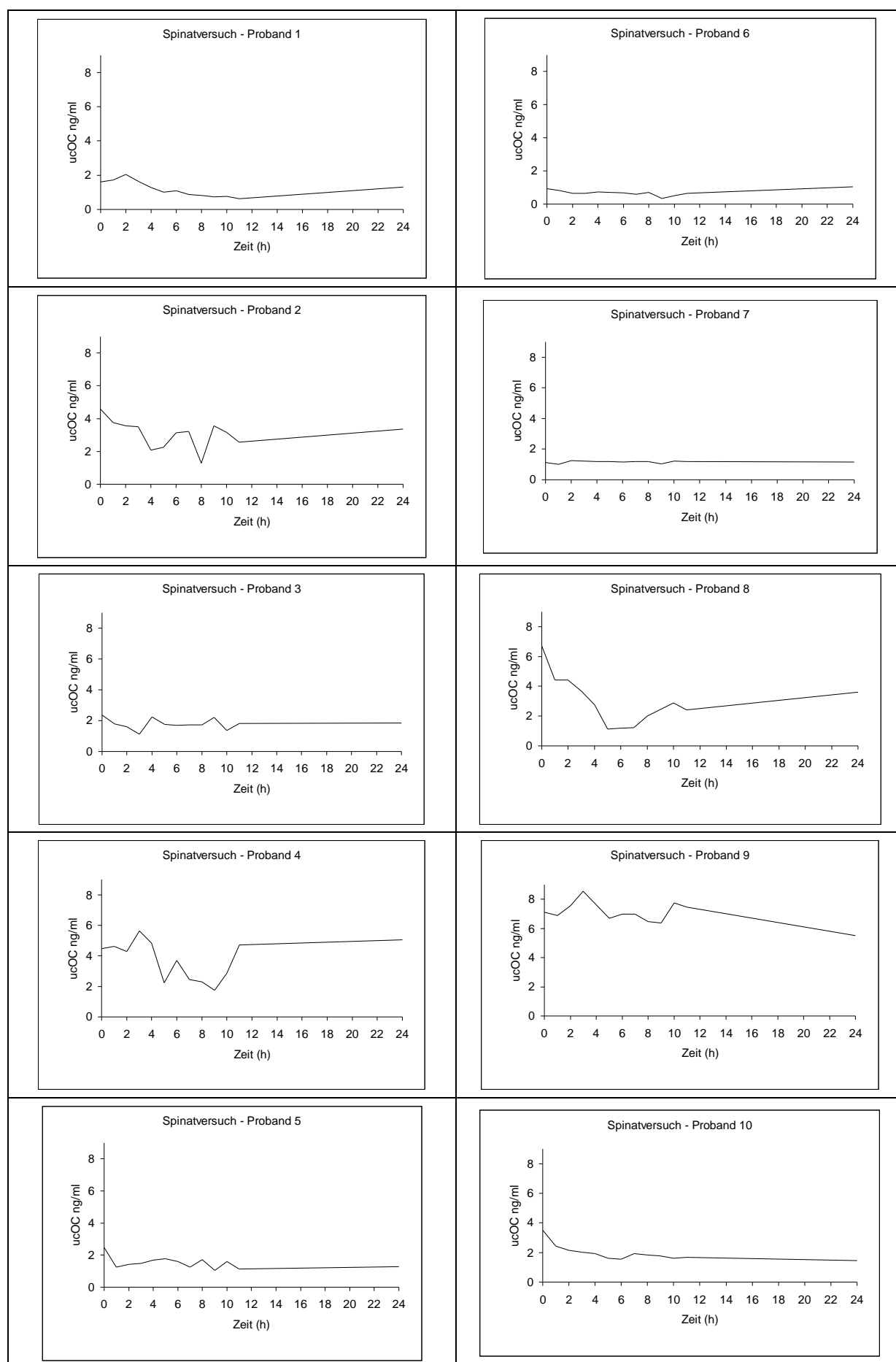


Abbildung 54: Konzentrations-Zeit-Verläufe von ucOC nach oralem Verzehr von 526 g Rahmspinat

## 14. Anhang

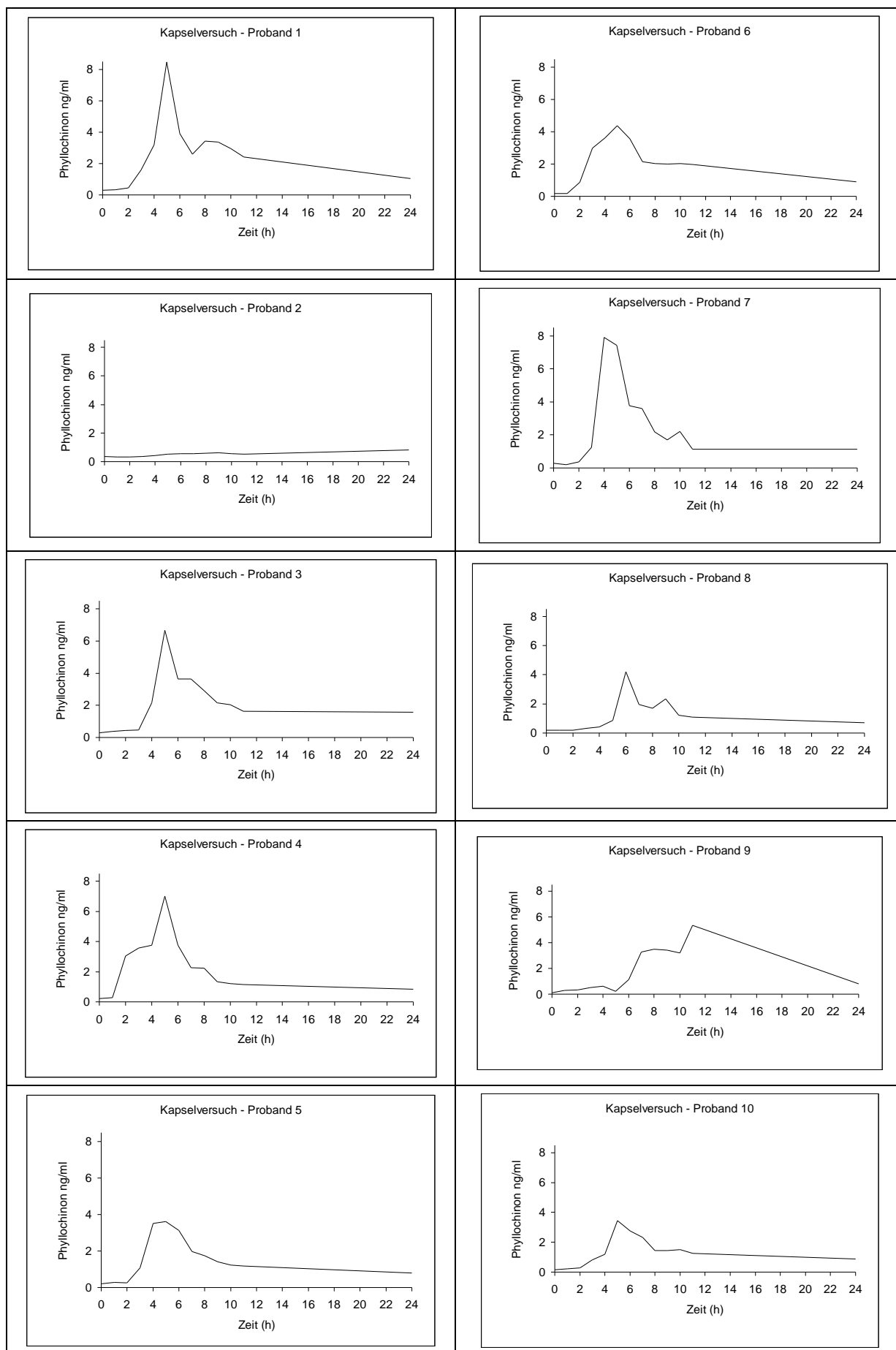


Abbildung 55: Konzentrations-Zeit-Verläufe von Vitamin K nach oraler Applikation von 5 Phyllochinon-Kapseln

## 14. Anhang

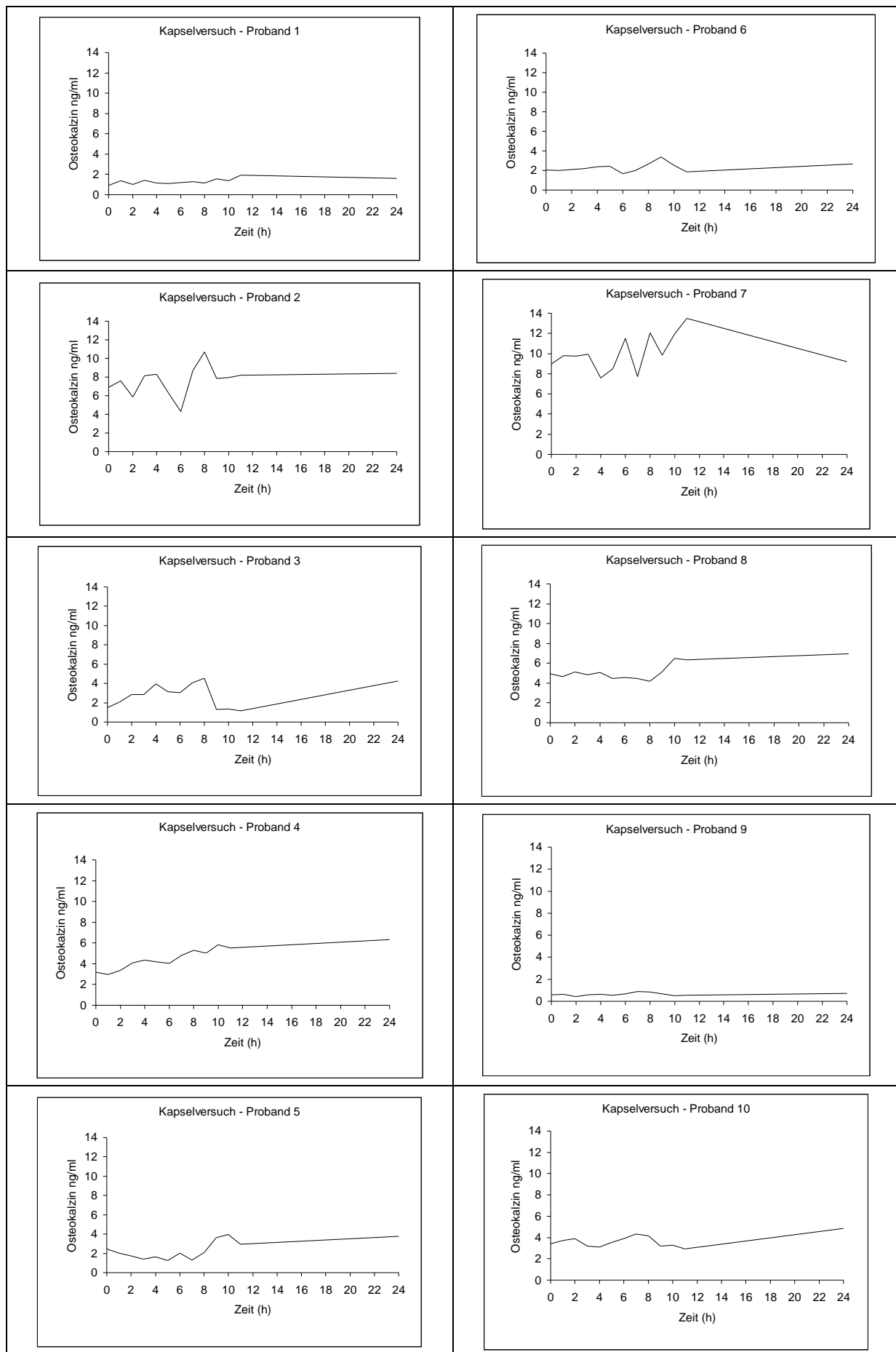


Abbildung 56: Konzentrations-Zeit-Verläufe von OC nach oraler Applikation von 5 Phyllochinon-Kapseln

## 14. Anhang

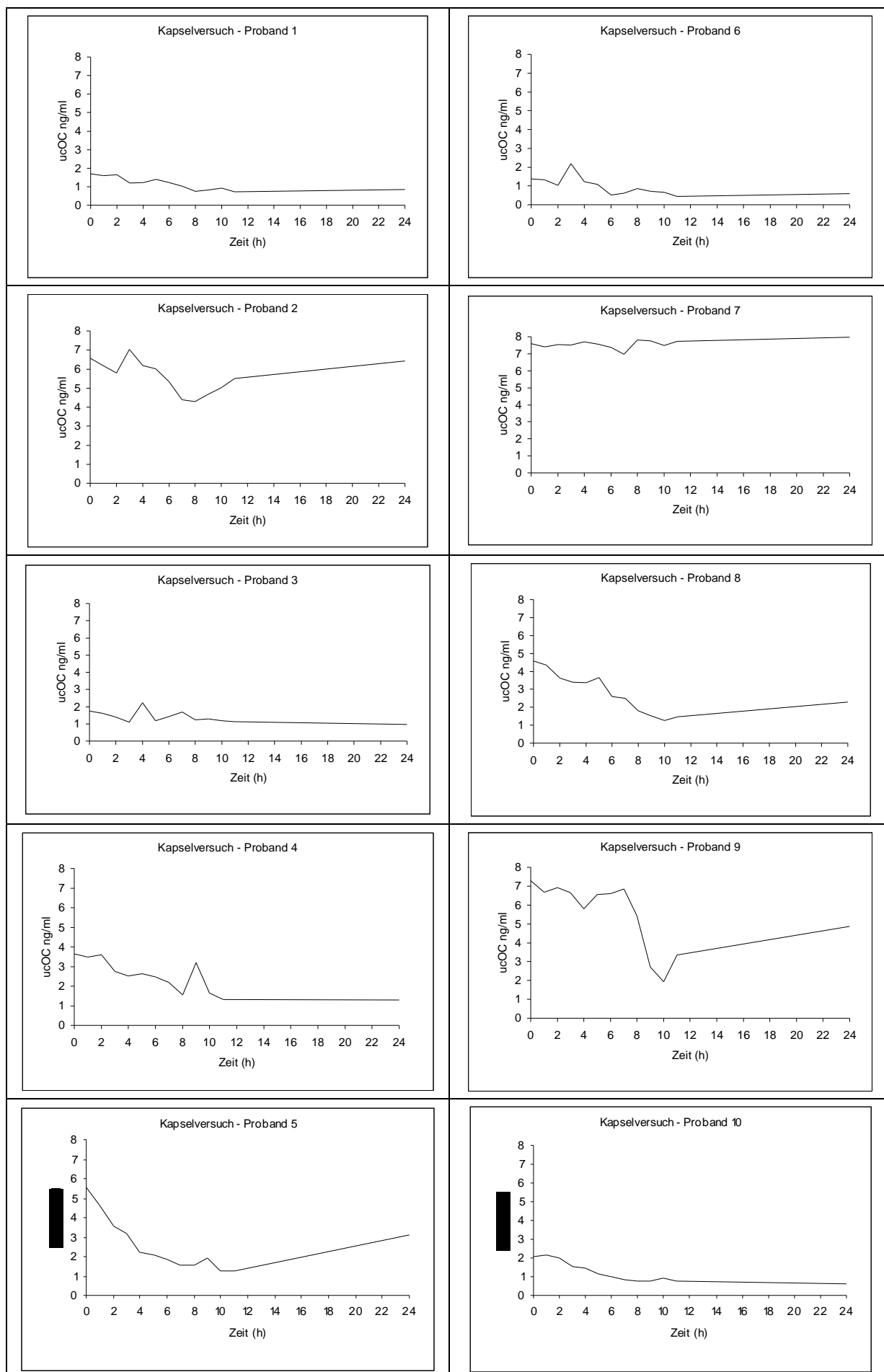


Abbildung 57: Konzentrations-Zeit-Verläufe von ucOC nach oraler Applikation von 5 Phyllochinon-Kapseln

## 14. Anhang

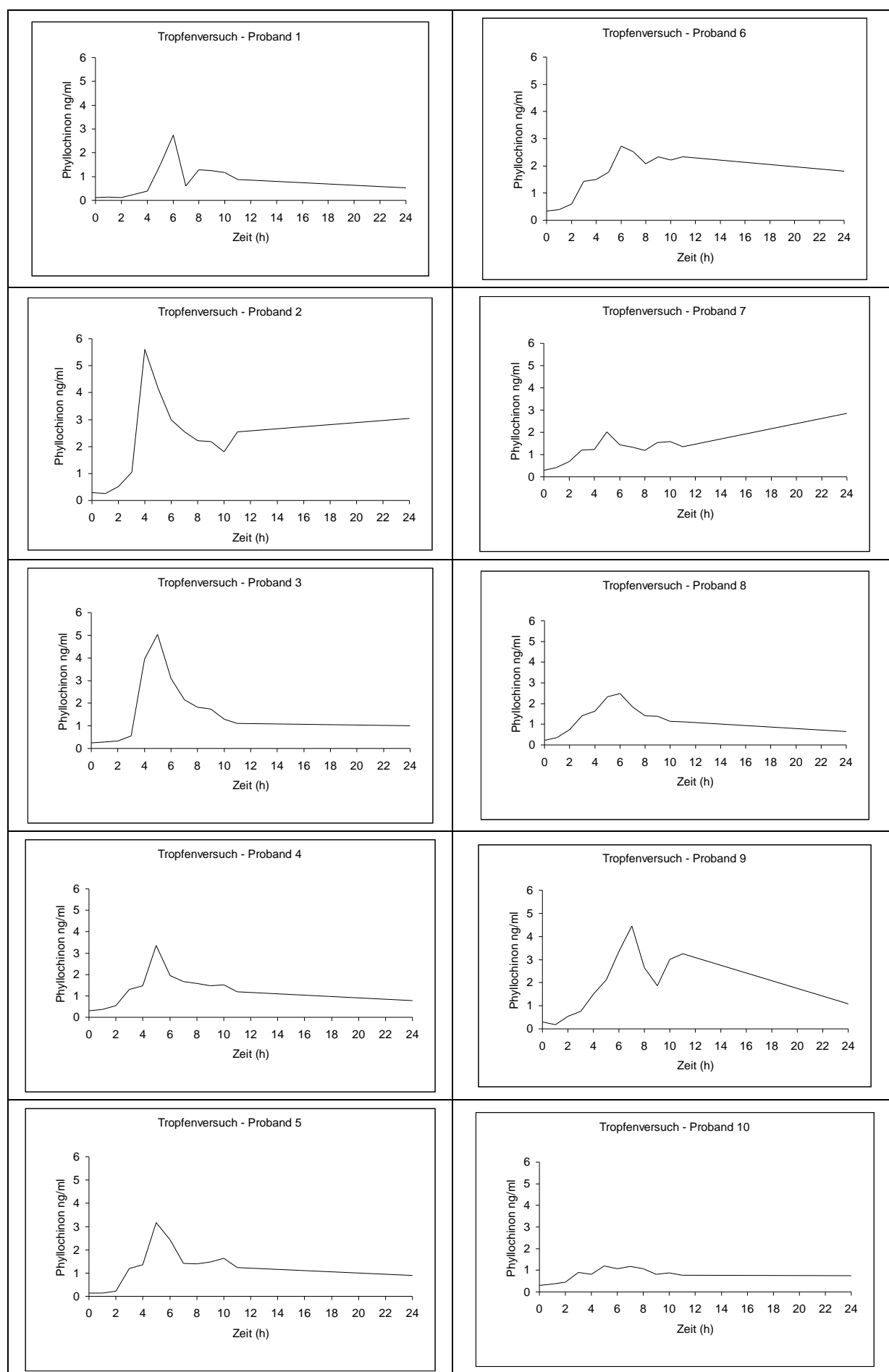


Abbildung 58: Konzentrations-Zeit-Verläufe von Vitamin K nach oraler Applikation von 50 µl Phyllochinon-Tropfen

## 14. Anhang

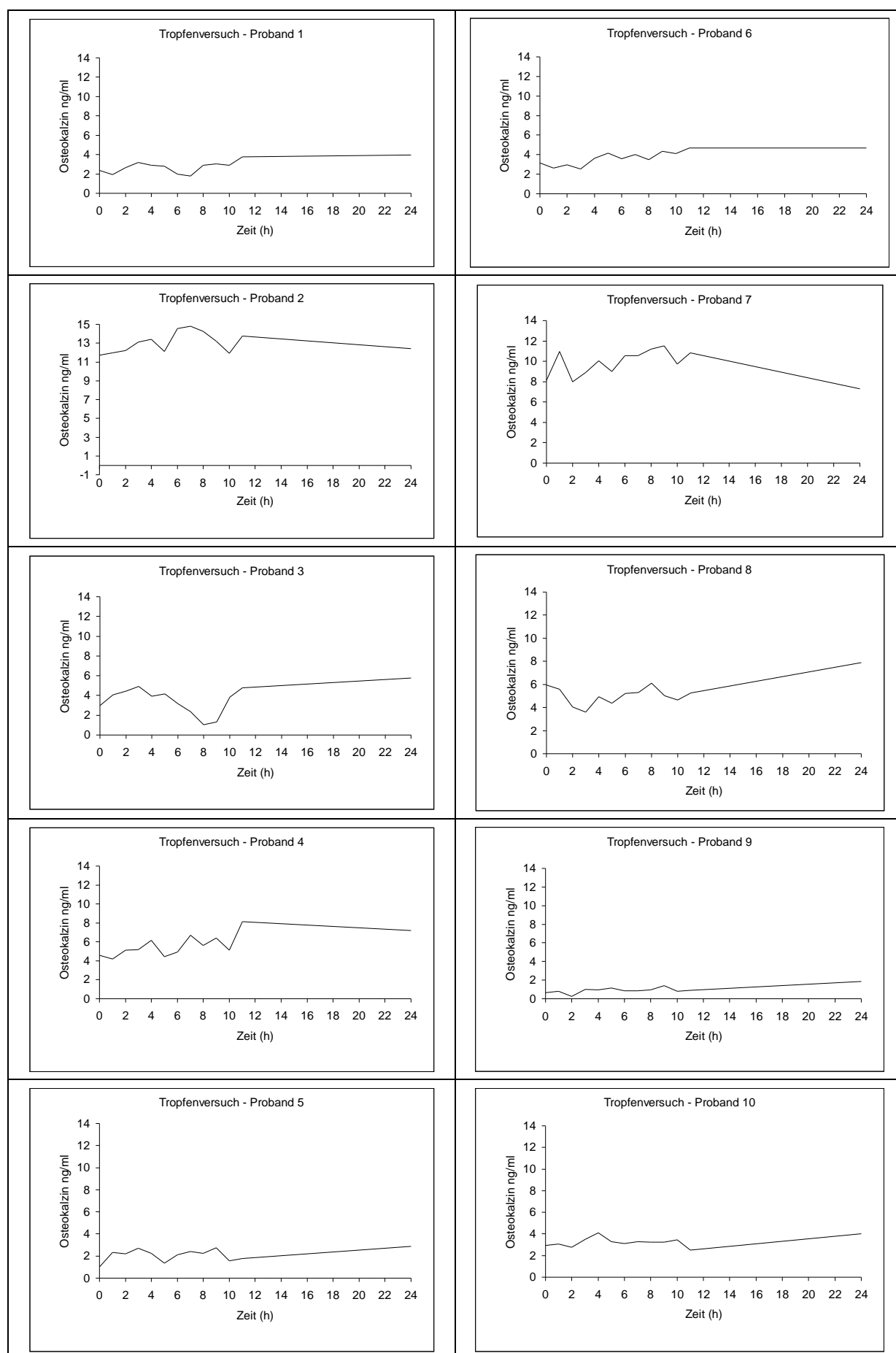


Abbildung 59: Konz.-Zeit-Verläufe von OC nach oraler Applikation von 50 µl Phyllochinon-Tropfen

## 14. Anhang

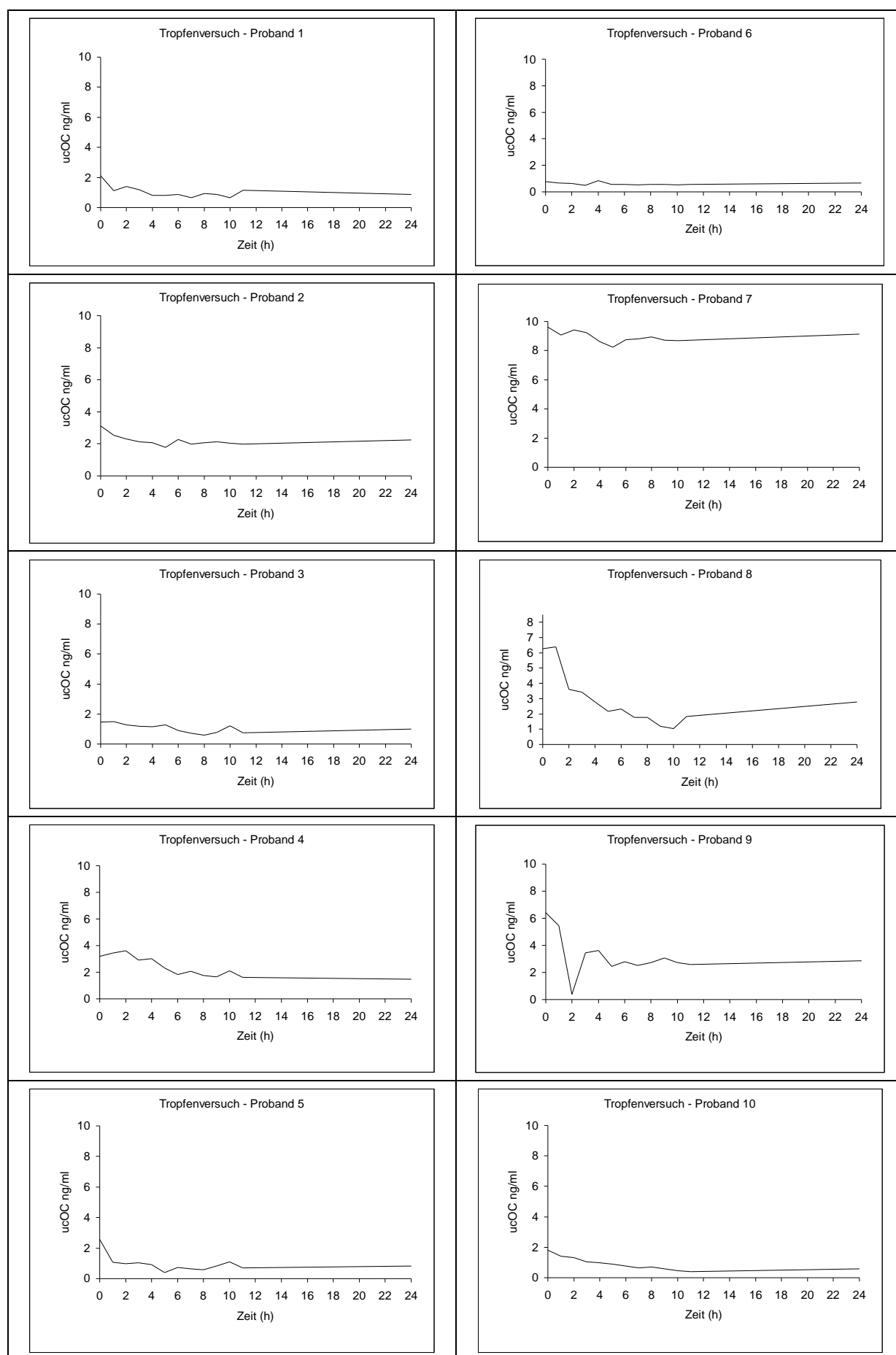


Abbildung 60: Konzentrations-Zeit-Verläufe von ucOC nach oraler Applikation von 50 µl Phyllochinon-Tropfen



## 14. Anhang

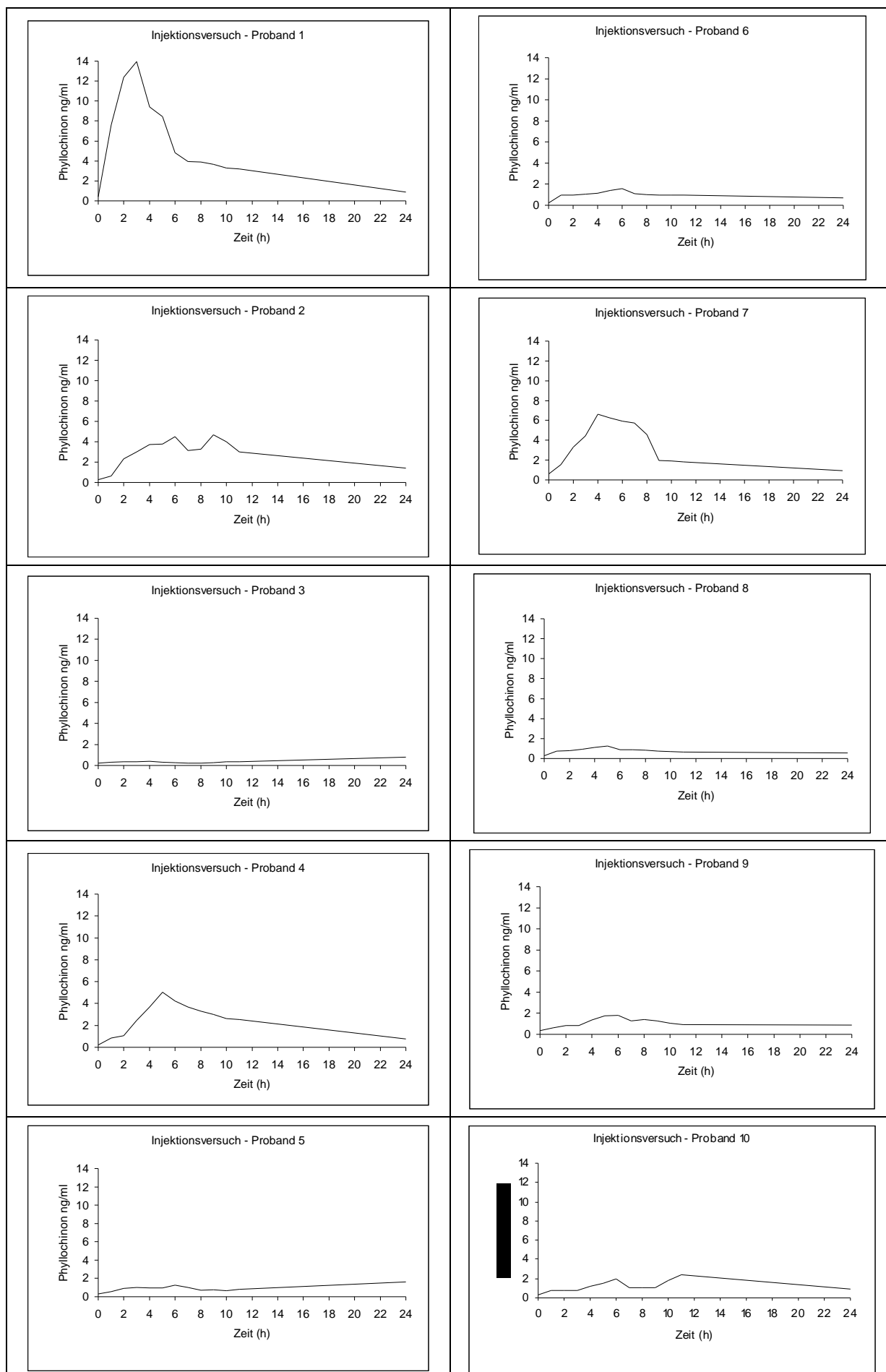


Abbildung 61: Konzentrations-Zeit-Verläufe von Vitamin K nach i.m. Injektion von 100 µl Konaktionlösung

## 14. Anhang

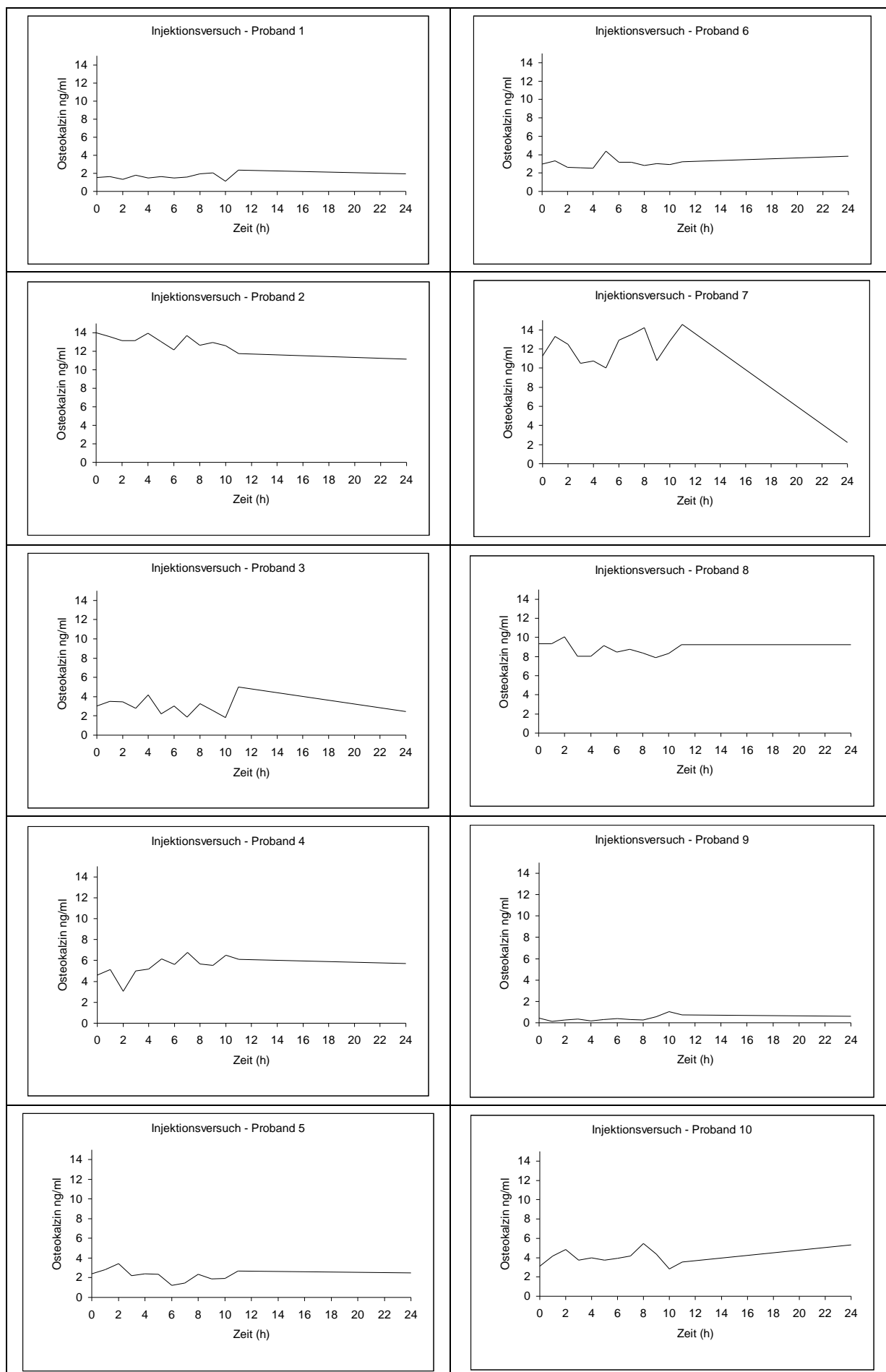


Abbildung 62: Konz.-Zeit-Verläufe von OC nach i.m. Injektion von 100 µl Konaktionlösung

## 14. Anhang

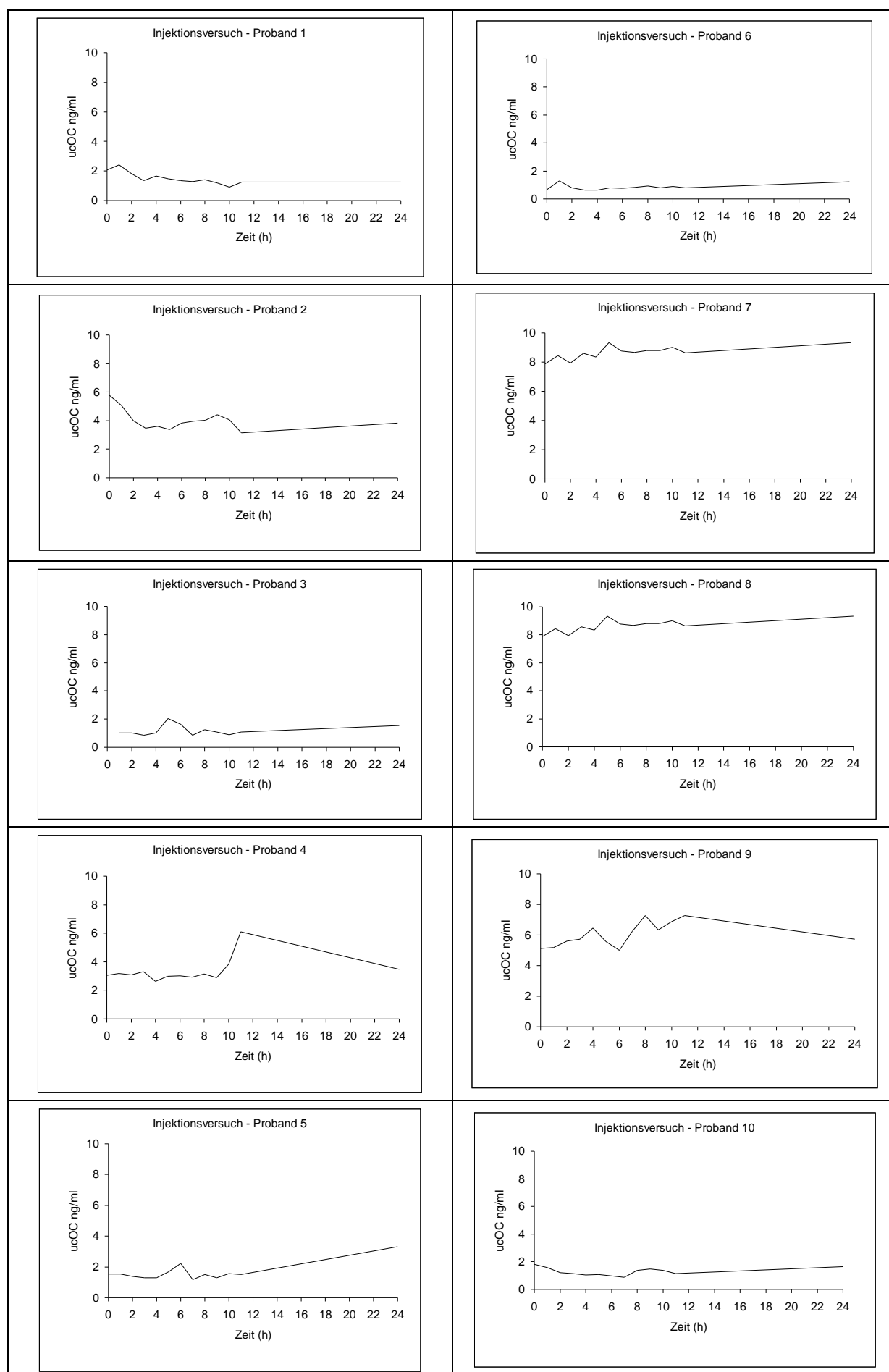


Abbildung 63: Konzentrations-Zeit-Verläufe von ucOC nach i.m. Injektion von 100 µl Konaktionlösung